

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citalopram Apotex 20 mg, filmomhulde tabletten

Citalopram Apotex 40 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 resp. 40 mg citalopram in de vorm van citalopramhydrobromide.

Hulpstoffen: o.a. lactosemonohydraat. Elke 20 mg tablet bevat 75 mg lactosemonohydraat, elke 40 mg tablet bevat 150 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

20 mg: witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met deelstreep en inscripties "20" op de ene zijde en "APO" op de andere zijde.

40 mg: witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met deelstreep en inscripties "40" op de ene zijde en "APO" op de andere zijde.

De tabletten kunnen in twee gelijke helften worden gedeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ter behandeling van:

- episodes van depressie in engere zin.
- paniekstoornis met of zonder agorafobie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Citalopram Apotex dient éénmaal daags oraal 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 anti-depressief effect kan pas na tenminste 2 weken behandeling worden verwacht. De behandeling wordt bij voorkeur voortgezet tot de patiënt 4-6 maanden volledig symptomvrij is. Het gebruik van Citalopram Apotex dient langzaam te worden uitgesloten, geadviseerd wordt de dosering stapsgewijs over een periode van 1-2 weken af te bouwen.

Depressie:

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.

Paniekstoornis:

De startdosering is 10 mg per dag. Na een week kan de dosering worden verhoogd tot 20 mg per dag. De optimale dosering is 20 – 30 mg per dag. Indien de patiënt onvoldoende reageert op de behandeling kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 60 mg per dag.

Het kan tot 3 maanden duren voordat de therapeutische response volledig is. Het kann nodig zijn om de behandeling gedurende enkele maanden voort te zetten. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar uit klinische werkzaamheidsstudies die langer dan 6 maanden duurden.

Oudere patiënten:

Bij de behandeling van oudere patiënten is extra voorzichtigheid geboden, en een lagere startdosering dient te worden overwogen. De aanbevolen maximale dosering is 40 mg per dag.

Nierfunctiestoornissen

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

Leverfunctiestoornissen:

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is de startdosering 10 mg per dag. De dosering dient niet meer dan 30 mg per dag te bedragen. Bij deze patiënten dient klinische controle plaats te vinden.

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

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

Ontwenningverschijnselen bij stoppen van de behandeling:

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

Trage metabolisatoren van CYP2C19:

Bij patiënten waarvan bekend is dat ze trage metabolisatoren zijn van CYP2C19, wordt een startdosering van 10 mg in de eerste twee weken aanbevolen. Afhankelijk van het resultaat van de behandeling, kan de dosis vervolgens worden verhoogd naar 20 mg (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor citalopram of één van de hulpstoffen.

Gelijktijdige behandeling met pimozide (zie rubriek 4.5)

Citalopram dient niet gegeven te worden aan patiënten die al monoamine-oxidase-remmers (MAO-remmers) waaronder ook selegiline boven 10 mg/dag, of linezolid krijgen (zie rubriek 4.5).

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 SmPC (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) van de reversibele MAO-remmer genoemde periode. 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).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

Citalopram Apotex dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien desondanks, 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.

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 Apotex wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met episodes van depressie in engere zin. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische 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 dosisaanpassing. 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 rusteloosheid:

Het gebruik van SSRI's/SNRI's is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, een aandoening die gekenmerkt wordt door 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. Hierop is de meeste kans in de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosis schadelijk zijn.

Diabetes:

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

Epileptische aanvallen:

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.

Electro-convulsie-therapie (ECT):

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

Manie:

Citalopram dient voorzichtig te worden gebruikt door patiënten met een manie/hypomanie in de anamnese. Gebruik van citalopram dient te worden gestaakt bij elke patiënt die een manische fase in gaat.

Bloedingen:

Er zijn rapporten van SSRI's waarin 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 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).

Serotonine syndroom:

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

Serotonerge geneesmiddelen:

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

Psychose:

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

Hyponatriëmie:

Hyponatriëmie en het syndroom van continue antidiuretisch hormoon afgifte (SIADH) zijn zelden gerapporteerd en dan vooral onder oudere patiënten. Over het algemeen nemen de symptomen weer af na staken van de behandeling.

Nierfunctiestoornissen:

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

Leverfunctiestoornissen:

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

St. Janskruid:

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).

Dosistitratie:

In het begin van de behandeling kan er slapeloosheid en agitatie optreden. Een dosistitratie kan deze symptomen verminderen.

QTc verlenging:

Verhoogde spiegels van een minder belangrijke metabooliet van citalopram (didemethylcitalopram) kunnen bij hiervoor gevoelige individuen, bij patiënten waarvan vermoed wordt dat ze een congenitaal lang QT-syndroom hebben, of in patiënten met hypokaliëmie/hypomagnesiëmie theoretisch een verlenging van het QTc interval veroorzaken. ECG-bewaking bij 2500 patiënten tijdens klinische studies, waaronder 277 patiënten met hartproblemen in de anamnese, gaf geen klinisch significante veranderingen te zien. ECG-bewaking kan echter aanbevelenswaardig zijn in geval van overdosering of wanneer sprake is of een gewijzigd metabolisme met verhoogde piekspiegels, bijvoorbeeld door een verminderde leverfunctie.

Ontwenningsverschijnselen gemeld bij stoppen:

Ontwenningsverschijnselen komen vaak voor, in het bijzonder wanneer abrupt met de behandeling wordt gestopt (zie rubriek 4.8).

Het risico op ontwenningsverschijnselen hangt van diverse factoren af waaronder de duur en dosis van de behandeling en de snelheid waarmee de dosis wordt afgebouwd. Duizeligheid, sensorische verstoringen (waaronder paresthesie en elektrische schok sensaties), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwarring, transpiratie, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, geïrriteerdheid, en visuele stoornissen zijn gemeld na het staken van het gebruik van SSRI's/SNRI's. 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 per ongeluk 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 Apotex 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 "Ontwenningsverschijnselen bij stoppen van de behandeling", rubriek 4.2).

Lactosemonohydraat:

De tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

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 gerapporteerd bij patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een MAO-remmer inclusief de selectieve MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-remmers moclobemide of linezolide, alsmede bij patiënten die recent zijn gestaakt met het gebruik van een SSRI en zijn gestart met het gebruik van een MAO-remmer.

In sommige gevallen zijn verschijnselen van het serotonine-syndroom gerapporteerd. De symptomen van een interactie met een MAO-remmer bestaan uit: hyperthermie, rigiditeit, myoclonie, autonome instabiliteit met mogelijke snelle veranderingen van vitale eigenschappen, bewustzijnsveranderingen waaronder verwarring, prikkelbaarheid en extreme agitatie zich ontwikkelend tot een delirium en coma (zie rubriek 4.3).

De serotonerge werking van sumatriptan kan worden versterkt door SSRI's. 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).

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 of andere geneesmiddelen (zoals atypische antipsychotica, fenothiazines en tricyclische antidepressiva) die het risico op een bloeding kunnen verhogen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van citalopram en pimozide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 2 mg pimozide aan gezonde vrijwilligers die met citalopram (40 mg daags, gedurende 11 dagen) werden behandeld veroorzaakte slechts een geringe toename van de AUC- en C_{max} -waarden van pimozide (10%, niet statistisch significant). Ondanks de geringe stijging in de plasmaconcentratie van pimozide was het QTc-interval meer verlengd bij gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide (gemiddelde 10 ms) dan bij toediening van alleen een enkelvoudige dosering pimozide (gemiddeld 2 ms). Aangezien deze interactie reeds werd waargenomen na toediening van een enkelvoudige dosis pimozide is gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide gecontra-indiceerd.

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen of die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren, aangezien deze net zoals citalopram het QT-interval verlengen.

Geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen:

SSRI's kunnen de convulsiedrempel verlagen. Voorzichtigheid is geboden wanneer tegelijkertijd andere geneesmiddelen worden gebruikt die de convulsiedrempel verlagen (bijvoorbeeld antidepressiva (tricyclische, SSRI's), neuroleptica (phenothiazines, thioxanthenen en butyrophenonen), mefloquine, bupropion en tramadol).

Ervaringen met het gebruik van citalopram 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.

Bijwerkingen kunnen meer voorkomen bij gelijktijdig gebruik van citalopram en kruiden preparaten die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten (zie rubriek 4.4).

Er zijn geen nadelige farmacodynamische of farmacokinetische interacties aangetoond tussen citalopram en alcohol. De combinatie van citalopram en alcohol wordt echter afgeraden.

Farmacokinetische interacties

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 van metoprolol leidde tot een verdubbeling van de plasmaspiegel van metoprolol.

Het metabolisme van escitalopram vindt vooral plaats via CYP2C19. CYP3A4 en CYP2D6 kunnen eveneens bijdragen aan het metabolisme, zij het in mindere mate. Het metabolisme van de voornaamste metaboliet S-DCT (gedemethyleerd escitalopram) lijkt deels te worden gekatalyseerd door CYP2D6.

Gelijktijdige toediening van escitalopram met tweemaal daags 400 mg cimetidine (een matig sterke algemene enzymremmer) leidde tot een matige (ongeveer 70%) stijging van de escitalopram plasmaspiegels.

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

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 citalopram kan noodzakelijk zijn op basis van observatie van de bijwerkingen bij gelijktijdig gebruik.

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

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.

Er werd geen farmacokinetische interactie gevonden tussen citalopram en levomepromazine, digoxine of carbamazepine en de metaboliet carbamazepine-epoxide.

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn weinig gegevens bekend over het gebruik van citalopram tijdens de zwangerschap. Dierstudies vertoonden teratogene effecten bij hoge doseringen die toxisch bleken voor de moeder (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Citalopram dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien absoluut noodzakelijk.

Gevallen van ontweningsverschijnselen in de neonat na het gebruik van SSRI's aan het einde van de zwangerschap zijn beschreven.

Neonaten dienen geobserveerd te worden indien de moeder tijdens de laatste fase van de zwangerschap, met name tijdens het derde trimester, Citalopram Apotex gebruikt heeft. Abrupte staking van het gebruik dient tijdens de zwangerschap vermeden te worden.

De volgende verschijnselen zijn gerapporteerd bij neonaten waarbij de zwangere vrouw tijdens de laatste fase van de zwangerschap SSRI's/SNRI's 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 in kleine hoeveelheden via de moedermelk uitgescheiden. De voordelen van borstvoeding moeten worden afgewogen tegen de mogelijke negatieve effecten voor het kind.

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van citalopram zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Zij treden met name op tijdens de eerste weken van de behandeling en nemen meestal af bij het verbeteren van de depressieve toestand.

Bijwerkingen gerapporteerd tijdens klinische studies:

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd in de bij benadering aangegeven frequenties:

Zeer vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Soms	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Zelden	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Zeer zelden	($\geq 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt op aflopende ernst.

Hartaandoeningen:

Zeer vaak:	hartkloppingen
Vaak:	tachycardie
Soms:	bradycardie
Zeer zelden:	supraventriculaire en ventriculaire aritmieën

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

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

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak:	hoofdpijn; tremor; duizeligheid
Vaak:	migraine; paresthesieën
Soms:	extrapyramidale stoornissen; convulsies

Oogaandoeningen:

Zeer vaak:	accommodatiestoornissen
Vaak:	visusstoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Soms:	tinnitus
-------	----------

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak:	rhinitis; sinusitis
Soms:	hoesten

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zeer vaak:	misselijkheid; droge mond; obstipatie; diarree
------------	--

Vaak: dyspepsie; braken; abdominale pijn; flatulentie; verhoogde speekselvloed;

Nier- en urinewegaandoeningen:

Vaak: mictiestoornissen; polyurie

Zelden: hyponatriëmie en het syndroom van continue anti-diuretisch hormoon afgifte (SIADH) zijn zelden gerapporteerd en dan vooral onder patiënten op hoge leeftijd (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer vaak: toegenomen transpiratie

Vaak: rash; pruritus

Soms: fotosensibiliteit

Zeer zelden: angio-oedeem

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: myalgie

Zeer zelden: artralgie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: gewichtstoename; gewichtsafname

Bloedvataandoeningen:

Vaak: orthostatische hypotensie; hypotensie; hypertensie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: asthenie

Vaak: moeheid; geeuwen, afwijkingen in smaakbeleving

Soms: allergische reacties; syncope; malaise

Zelden: tijdens gebruik van SSRI's is er in zeldzame gevallen melding gemaakt van het optreden van het serotonine-syndroom.

Zeer zelden: anafylactische reacties

Lever- en galaandoeningen:

Soms: verhoogde leverenzymwaarden

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Vaak: ejaculatioestoornissen; vrouwelijke anorgasmie; dysmenorroe; impotentie

Zeer zelden: galactoroe

Psychische stoornissen:

Zeer vaak: somnolentie; slapeloosheid; agitatie; nervositeit

Vaak: slaapstoornissen; verminderde concentratie; abnormaal dromen; amnesie; angst; verminderd libido; toegenomen eetlust; anorexie; apathie; verwardheid

Soms: euforie; verhoogd libido

Zelden: Acathisie/psychomotorische onrust (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden: hallucinaties; manieën; depersonalisatie; paniekaanvallen (deze symptomen kunnen het gevolg zijn van de onderliggende ziekte)

Frequentie onbekend: suïcidale ideevorming, suïcidaal gedrag.

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:

Het stoppen van de behandeling met SSRI's/SNRI's, met name wanneer dit abrupt geschiedt, leidt vaak tot onthoudingsverschijnselen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (inclusief paresthesie en elektrische schok sensaties), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwarring, transpiratie, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, geïrriteerdheid, en visuele stoornissen zijn gemeld. Over het algemeen zijn deze verschijnselen mild tot matig en zelf-limiterend, echter bij sommige patiënten kunnen deze ernstig en/of langdurig zijn. Het wordt daarom aanbevolen om citalopram stapsgewijs af te bouwen indien de behandeling niet meer nodig is (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

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

Symptomen van overdosering:

Somnolentie, coma, stupor, insulden, ECG veranderingen (bijvoorbeeld verlengd QT interval), atrium- en ventriculaire arrhythmie, misselijkheid, braken, toegenomen transpiratie, cyanose, hyperventilatie. Symptomen van het serotonine syndroom kunnen optreden, met name wanneer ook andere geneesmiddelen zijn ingenomen.

Behandeling van overdosering:

Er is geen specifiek antidotum voor citalopram bekend. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Geactiveerde kool, een osmotisch werkend laxans (zoals natriumsulfaat) en maagspoelen dient te worden overwogen. Bij verminderd bewustzijn dient 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: Antidepressivum, selectieve serotonineheropnameremmers.
ATC code: N06A B04

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

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 orale biologische beschikbaarheid is ca. 80%.

Distributie:

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

Biotransformatie:

Citalopram wordt gemetaboliseerd tot demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxide en het gedeamineerde propionzuurderivaat. Het propionzuurderivaat is farmacologisch inactief. Demethylcitalopram, didemethylcitalopram en citalopram-N-oxide zijn, evenals citalopram, selectieve serotonine-opnameremmers, zij het in mindere mate.

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

Eliminatie:

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

Citalopram wordt voornamelijk via de lever (85%), maar gedeeltelijk (15%) ook via de nieren uitgescheiden. Van de toegediende hoeveelheid citalopram wordt 12-23 % onveranderd in de urine uitgescheiden. De hepatische klaring is ongeveer 0,3 l/min en de renale klaring is 0,05-0,08 l/min. Steady-state 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 citalopramplasmaspiegel enerzijds en het therapeutische effect of eventuele bijwerkingen anderzijds.

Speciale patiëntengroepen:

Ouderen (≥ 65 jaar):

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

Patiënten met leverfunctiestoornissen:

De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een verstoorde leverfunctie. De plasma-halfwaardetijd 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 nierfunctiestoornissen:

Een langere halfwaardetijd en een kleine toename van de blootstelling aan citalopram zijn waargenomen bij patiënten met een licht tot matig 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.

Polymorfisme:

Waargenomen is dat trage CYP2C19-metaboliseerders een tweemaal zo hoge plasma concentratie escitalopram hebben als snelle metaboliseerders. Er werd geen significant verschil in blootstelling waargenomen in trage CYP2D6-metaboliseerders (zie rubriek 4.2).

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 studies naar toxiciteit na herhaalde toediening in de rat trad fosfolipidose in verschillende organen op. Dit effect verdwijnt na staken van de behandeling. Ophoping van fosfolipiden bij dieren is waargenomen bij veel kationische amfotiepe geneesmiddelen. De klinische relevantie hiervan is niet duidelijk.

Studies naar reproductietoxiciteit bij ratten vertoonden afwijkingen van het skelet bij de nakomelingen, maar geen verhoogde incidentie van misvormingen. Deze effecten zijn mogelijk gerelateerd aan de farmacologische activiteit of, kunnen indirect het gevolg zijn van de intoxicatie van de moeder. Pre- en postnatale onderzoeken toonden verminderde overlevingskansen bij de nakomelingen gedurende de lactatieperiode. Over het potentiële risico voor mensen zijn geen gegevens bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Croscarmellosematrium

Filmomhulling:

Hydroxyethylcellulose
Macrogol
Titanium dioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking: PVC/PVDC/Aluminium blister.

Verpakkingsgroottes: 4, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112 of 120 tabletten.

De blisterverpakking is aan de ene zijde zilverkleurig en doorschijnend aan de andere zijde.

HDPE tablettencontainer:

Verpakkingsgroottes: 30 of 120 tabletten.

De tablettencontainer is wit met een blauwe sluiting.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden

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

Citalopram Apotex 20 mg, filmomhulde tabletten: RVG 34746
Citalopram Apotex 40 mg, filmomhulde tabletten: RVG 34747

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

29 november 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.6 en 4.8 12 augustus 2010