



CITALOPRAM APOTEX 20/40 mg

RVG 34746 / 34747

Version 2011_12 tracked

Module 1.3.1.1

SPC

Page 1 of 16

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

***Paniekstoornis:******Volwassenen***

Voor de eerste week wordt een enkelvoudige orale dosis van 10 mg aanbevolen, om vervolgens te verhogen tot 20 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 40 mg per dag.

Het kan tot 3 maanden duren voordat de therapeutische response volledig is. Het kan 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 (ouder dan 65)

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

Voor de eerste twee weken van de behandeling wordt een startdosis van 10 mg per dag aanbevolen voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag. Er wordt geadviseerd voorzichtigheid te betrachten en extra behoedzaam te zijn bij het verhogen van de dosering bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

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.

Langzaam CYP2C19-metabolisme:

Voor de eerste twee weken van de behandeling wordt een startdosis van 10 mg per dag aanbevolen voor patiënten van wie bekend is dat ze een langzaam CYP2C19-metabolisme hebben. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis verhoogd worden tot maximaal 20 mg per dag (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor citalopram of één van de hulpstoffen.
- MAO-remmers (Monoamine-oxidase-remmers):
In sommige gevallen zijn verschijnselen van het serotonine-syndroom gerapporteerd. Citalopram dient niet gegeven te worden aan patiënten die al monoamine-oxidase-remmers (MAO-remmers) waaronder ook selegiline boven 10 mg/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 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).

- Citalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met linezolide, tenzij er faciliteiten voor observatie en monitoren van de bloeddruk aanwezig zijn (zie rubriek 4.5)
- Gelijktijdige behandeling met pimozide (zie rubriek 4.5)
- Citalopram is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende verlenging van het QT-interval of aangeboren lange-QT-syndroom.
- Citalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

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

Paradoxe angst:

Sommige patiënten met een paniekstoornis kunnen versterkte angstsymptomen beleven, aan het begin van de behandeling met antidepressiva. Deze paradoxale reactie verdwijnt gewoonlijk binnen de eerste twee weken na het starten van de behandeling. Om het vóórkomen van een paradoxaal angstopwekkend effect te vermijden wordt een lage startdoserings aanbevolen (zie rubriek 4.2).

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 we1 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 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.

Reversibele, selectieve MAO-A remmers:

De combinatie van citalopram met MAO-A remmers wordt normaal gesproken niet aangeraden vanwege het risico op het serotonine-syndroom (zie rubriek 4.5).

Voor informatie over gelijktijdig gebruik met niet-selectieve, irreversibele MAO-remmers, zie rubriek 4.5

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 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 vrouwelijke 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 slaperigheid en agitatie optreden. Een dosistitratie kan deze symptomen verminderen.

Verlenging van het QT-interval:

Citalopram blijkt een dosis-afhankelijke verlenging van het QT-interval te veroorzaken. In de postmarketing-periode is melding gemaakt van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmie inclusief torsade de pointes, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, patiënten met hypokaliëmie en patiënten met een reeds bestaande verlenging van het QT-interval of andere hartziekten (zie rubriek 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bradycardie, evenals bij patiënten met een recent acuut myocardinfarct of niet-gecompenseerd hartfalen.

Verstoringen van de elektrolytenbalans zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie, verhogen het risico op maligne aritmieën en moeten worden gecorrigeerd voordat de behandeling met citalopram wordt gestart.

Als patiënten met een stabiele hartaandoening worden behandeld, verdient een ECG overweging voordat de behandeling wordt gestart.

Als tijdens de behandeling met citalopram tekenen van aritmie optreden, moet de behandeling gestaakt worden en een ECG worden gemaakt.

Ontwenningverschijnselen gemeld bij stoppen:

Ontwenningverschijnselen komen vaak voor, in het bijzonder wanneer abrupt met de behandeling wordt gestopt (zie rubriek 4.8). In een klinische studie met citalopram naar recurrence preventie werd in 40% van de patiënten bijwerkingen gezien na beëindiging van de actieve behandeling versus 20% bij patiënten met voortgaand gebruik van citalopram.

Het risico op ontwenningverschijnselen 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 slaperigheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwarring,



transpiratie, hoofdpijn, diarree, palpitations, 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 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 "Ontwenningverschijnselen 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

Op het niveau van de farmacodynamiek werden gevallen van serotonine syndroom gemeld met citalopram en moclobemide en buspiron.

Gecontraïndiceerde 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 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 linezolid, 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).

Verlenging van het QT-interval

Er zijn geen farmacokinetische en farmacodynamische studies verricht naar interacties tussen citalopram en andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Een additief effect kan bij gecombineerd gebruik niet worden uitgesloten. Daarom is er een contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik van citalopram en geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals Klasse IA en III antiaritmica, antipsychotica (zoals fentiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (zoals sparfloxacine, moxifloxacine, erytromycine iv, pentamidine, behandelingen bij malaria, met name halofantrine), bepaalde antihistaminica (astemizol, mizolastine), enz.

Voorzichtigheid is geboden voor het gezamenlijk gebruik van hypokaliëmie/hypomagnesemie inducerende medicijnen aangezien deze, zoals citalopram, mogelijk het QT interval kunnen verlengen.

Pimozide

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.

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

Selegiline (selective MAO-B remmers)

Een farmacokinetiek/ farmacodynamiek interactiestudie met gelijktijdige toediening van citalopram (20 mg per dag) en selegiline (10 mg per dag) (een selectieve MAO-B remmer) toonde geen klinisch relevante interactie aan. Het gelijktijdig gebruik van citalopram en selegiline (in doseringen boven 10 mg per dag) wordt niet aanbevolen.

Serotonerge geneesmiddelen

Lithium en tryptofaan

Citalopram vertoonde geen farmacodynamische interactie met lithium in klinische studies bij gelijktijdige toediening. Er zijn echter meldingen van toegenomen serotonerge effecten wanneer SSRI's werden toegediend in combinatie met lithium of tryptofaan. Voorzichtigheid is dus geboden bij het gelijktijdig gebruik van citalopram met deze middelen. De lithiumspiegel dient zoals gebruikelijk gevolgd te worden.

De serotonerge werking van 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).

St. Janskruid

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

Bloedingen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met anticoagulantia, geneesmiddelen die effect hebben op de functie van trombocyten, zoals niet steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (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).

ECT (electroconvulsieve therapie)

Er zijn geen klinische studies die de risico's en baten van het gecombineerd gebruik van electroconvulsieve therapie (ECT) en citalopram (zie rubriek 4.4) vaststellen.

Alcohol

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

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 (fenothiazines, thioxanthenen en butyrophenonen), mefloquine, bupropion en tramadol).



Desimipramine, imipramine

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

Neuroleptica

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.

Farmacokinetische interacties

Biotransformatie van citalopram in demethylcitalopram wordt gemedieerd door CYP2C19 (ca. 38%), CYP3A4 (ca.31%) and CYP2D6 (ca.31%) isoenzymen van het cytochroom P450 systeem. Het feit dat citalopram gemetaboliseerd wordt door meer dan een CYP betekent dat de remming van zijn biotransformatie minder aannemelijk is, omdat een enzym de ander kan compenseren. Daarom is het in de klinische praktijk erg onwaarschijnlijk dat comediatie van citalopram met andere geneesmiddelen tot een farmacokinetische geneesmiddelinteractie leidt.

Voedsel

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

Inloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van citalopram

Comediatie met ketoconazol (potente CYP3A4 remmer) veranderde de farmacokinetiek van citalopram niet.

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 f1ecaïne, 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.

Cimetidine

Cimetidine (potente CYP2D6, 3A4 en 1A2 inhibitor) veroorzaakte een matige stijging in de gemiddelde steady-state spiegels van citalopram. Voorzichtigheid is daarom geboden indien citalopram wordt toegediend in combinatie met cimetidine. Gelijktijdig gebruik 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. Dientengevolge dient voorzichtigheid in acht te worden genomen met gelijktijdig gebruik met CYP2C19 remmers (bijvoorbeeld omeprazol, esomeprazol, f1uvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Een verlaging van de dosis van citalopram kan noodzakelijk zijn op basis van observatie van de bijwerkingen bij gelijktijdig gebruik.

*Effecten van citalopram op andere geneesmiddelen*

Een farmokinetische/ farmacodynamische interactiestudie met gelijktijdige toediening van citalopram en metoprolol (een CYP2D6 substraat) liet een tweevoudige stijging in metoprolol concentraties zien, maar geen statistisch significante stijging in het effect van metoprolol op de bloeddruk en het hartritme bij gezonde vrijwilligers.

Citalopram en demethylcitalopram zijn verwaarloosbare remmers van CYP2C9, CYP2E1 en CYP3A4, en slechts zwakke remmers van CYP1A2, CYP2C19 en CYP2D6 vergeleken bij andere SSRI's die significante remmers zijn gebleken.

Levomepromazine, digoxine, carbamazepine

Derrhalve werd geen verandering of slechts een erg kleine verandering van geen klinische significantie waargenomen toen citalopram gegeven werd met CYP1A2 substraten (clozapine en theophylline), CYP2C9 (warfarine), CYP2C19 (imipramine en mephenytoïne), CYP2D6 (sparteïne, imipramine, amitriptyline, risperidon) 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 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 2500 blootstellingen) wijzen niet op malformaties bij foetale/ neonatale toxiciteit. Citalopram kan gebruikt worden tijdens de zwangerschap indien klinisch noodzakelijk met inachtneming van de aspecten die hieronder worden weergegeven.

Neonaten dienen geobserveerd te worden indien de moeder tijdens de laatste fase van de zwangerschap, met name tijdens het derde trimester, citalopram 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 neonaat (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. Er wordt geschat dat kinderen die borstvoeding krijgen 5% van de aan het gewicht gerelateerde dosis (in mg/kg) van de moeder binnen krijgen. Er zijn geen of slechts beperkte effecten bij het kind gemeld. 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 worden vermeld op MedDRA Preferred Term niveau.

Voor de volgende bijwerkingen werd een dosis-response reactie ontdekt: Overmatig zweten, droge mond, slapeloosheid, slaperigheid, diarree, misselijkheid en vermoeidheid.

De tabel laat de bijwerkingen zien, die geassocieerd worden met SSRI's en/ of citalopram, in ofwel > 1% van de patiënten in dubbelblind placebo-gecontroleerde studies of in post-marketing studies.



De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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.

System/ Orgaan klassen	Frequentie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Trombocytopenie
Immuun systeemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheid , anafylactische reacties
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Onvoldoende ADH secretie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust, gewichtafname
	Soms	Verhoogde eetlust, gewichtstoename
	Zelden	Hyponatriemie
	Niet bekend	Hypokaliemie
Psychische aandoeningen	Vaak	Agitatie, libido verlies, angst, nervositeit, staat van verwarring, abnormaal orgasme (bij vrouwen), abnormaal dromen
	Soms	Agressie, depersonalisatie, hallucinaties, manie
	Niet bekend	Paniek aanval, bruxisme, rusteloosheid, suïcidale ideevorming, suïcidaal gedrag ²
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Slaperigheid, slapeloosheid
	Vaak	Tremor, paresthesieën, duizeligheid, concentratiestoornis
	Soms	Syncope
	Zelden	Convulsies grand mal, dyskinesie, smaakstoornis
	Niet bekend	Convulsies , serotonine syndroom, extrapyramidale verschijnselen, akathisie, bewegingsstoornis
Oogaandoeningen	Soms	Mydriasis
	Niet bekend	Visusstoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	Bradycardie, tachycardie
	Niet bekend	QT-interval verlenging, ventriculaire aritmie inclusief torsade de pointes ¹
Bloedvataandoeningen	Zelden	Haemorrhagie
	Niet bekend	Orthostatische hypotensie



Ademhalingsstelsel-,borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Gapen
	Niet bekend	Epistaxis
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Droge mond, misselijkheid
	Vaak	Diarree, braken, constipatie
	Niet bekend	Gastrointestinale haemorrhagie (inclusief rectale haemorrhagie)
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Hepatitis
	Niet bekend	Abnormale leverfunctietest
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Zeer vaak	Overmatig zweten
	Vaak	Pruritus
	Soms	Urticaria, alopecia, huiduitslag, purpura, fotosensitiviteitsreacties
	Niet bekend	Ecchymose, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie, arthralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Impotentie, ejaculatiestoornis, impotentie
	Soms	Vrouwen: Menorrhagie
	Niet bekend	Vrouwen: Metrorrhagie Mannen: Priapisme, galactorrhoea
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Soms	Oedeem
	Zelden	Branderig gevoel

Aantal patiënten: Citalopram / placebo = 1346 / 545

¹ Gevallen van QT-interval verlenging en ventriculaire aritmie inclusief torsade de pointes zijn gerapporteerd tijdens de post-marketing periode, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, patiënten met hypokaliemie en patiënten met een reeds bestaande verlenging van het QT-interval of andere hartziekten (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1).

²Er 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

Toxiciteit:

Klinische gegevens over citalopram overdosering zijn beperkt en veel gevallen gaan over overdosering van tegelijkertijd toegediende overdosis van alcohol of andere geneesmiddelen. Fatale gevallen van citalopram overdosering werden gemeld, maar het merendeel van de fatale gevallen betrof een overdosering met gelijktijdig gebruikte andere geneesmiddelen.

Symptomen van overdosering:

De volgende symptomen zijn gevonden in gerapporteerde overdoseringen van citalopram: insulten, tachycardie, somnolentie, QT interval verlenging, coma, braken, tremor, hypotensie, hartstilstand, misselijkheid, serotonine syndroom, opwinding, bradycardie, duizeligheid, bundle brack Block, QRS verlenging, hypertensie, mydriasis, torsade de pointes, stupor, zweten, cyanose, hyperventilatie atrium- en ventriculaire arrhythmie

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.

Controle van het ECG wordt geadviseerd in geval van overdosering bij patiënten met congestief hartfalen/bradyaritmieën, patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen, en patiënten met een veranderd metabolisme, bijvoorbeeld door een leverfunctiestoornis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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.

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde ECG-studie met gezonde proefpersonen, was er een QTc-verandering (Fredericia-correctie) ten opzichte van de baseline van 7,5 (90%CI 5,9-9,1) msec bij



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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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 amfiole 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
Croscarmellose natrium

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 verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.



CITALOPRAM APOTEX 20/40 mg

RVG 34746 / 34747

Version 2011_12 tracked

Module 1.3.1.1

SPC

Page 16 of 16

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 wijziging betreft rubriek 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1: 20 januari 2012.