

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10 mg filmomhulde tabletten:
1 filmomhulde tablet bevat 12,495 mg citalopramhydrobromide, overeenkomend met 10 mg citalopram.

20 mg filmomhulde tabletten:
1 filmomhulde tablet bevat 24,99 mg citalopramhydrobromide, overeenkomend met 20 mg citalopram.

40 mg filmomhulde tabletten:
1 filmomhulde tablet bevat 49,98 mg citalopramhydrobromide, overeenkomend met 40 mg citalopram.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

10 mg filmomhulde tabletten:
Ronde, witte filmomhulde tabletten met een diameter van 6 mm.

20 mg filmomhulde tabletten:
Ronde, witte filmomhulde tabletten met breukstreep en een diameter van 8 mm.
De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke helften.

40 mg filmomhulde tabletten:
Ronde, witte filmomhulde tabletten met breukstreep en een diameter van 10 mm.

De tablet kan worden verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ter behandeling van depressieve stoornis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Een antidepressief effect kan pas ten minste 2 weken na het begin van de behandeling worden verwacht. De behandeling dient voortgezet te worden tot de patiënt 4-6 maanden symptoomvrij is.

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

Pediatrische patienten

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

Volwassenen

Aanbevolen wordt te starten met een dosis van 20 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 40 mg per dag.

Oudere patiënten (> 65 jaar)

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

Verminderde leverfunctie

Voor de eerste twee weken van de behandeling wordt een startdosis van 10 mg per dag aanbevolen voor patiënten met een lichte of 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).

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 worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag (zie rubriek 5.2).

Ontwenningverschijnselen bij het stoppen met de SSRI behandeling

Abrupt staken van de behandeling moet vermeden worden. Wanneer de behandeling met Citalopram Sandoz gestopt wordt, moet de dosis geleidelijk over een periode van ten minste een tot twee weken verlaagd worden om het risico op ontwenningverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 en 4.8). Als bij het staken van de behandeling onverdraaglijke symptomen optreden na een dosisverlaging, kan overwogen worden de eerder voorgeschreven dosering weer te gaan gebruiken. Daarna kan de arts de dosering weer gaan verlagen, maar in een langzamer tempo.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Citalopram is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende verlenging van het QT-interval of het 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).
- MAO-remmers (monoamine oxidaseremmers). Bij enkele van deze gevallen vertoonden de patiënten symptomen die leken op het serotoninesyndroom.
- Citalopram dient niet gegeven te worden aan patiënten die al monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) krijgen, waaronder ook selegiline in dagelijkse doses hoger dan 10 mg/dag.
- Citalopram mag niet gegeven worden gedurende veertien dagen na staken van een irreversibele MAO-remmer. In geval van staken van het gebruik van een reversibele MAO-remmer kan de behandeling met citalopram pas worden geïnitieerd na de in de IB-tekst genoemde periode voor deze reversibele MAO-remmer. Na het staken van de behandeling 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 linezolid, tenzij gebruikt in een klinische setting onder bewaking van de bloeddruk (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor informatie over de behandeling van ouderen, patiënten met een verminderde nier- en leverfunctie, zie rubriek 4.2.

Pediatrische patienten

Citalopram Sandoz 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 een placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, toch 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 paniekstoornis kunnen versterkte angstgevoelens ervaren bij het begin van de behandeling met antidepressiva. Deze paradoxale reactie verdwijnt doorgaans binnen twee weken na begin van de behandeling. Een lage aanvangsdosis wordt aanbevolen om de kans op een paradoxaal anxiogeen effect te verminderen (zie rubriek 4.2).

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, waarschijnlijk door pathologische afscheiding van antidiuretisch hormoon (SIADH), is in zeldzame gevallen gemeld tijdens het gebruik van SSRI's en verdwijnt normaal gesproken na het staken van de behandeling. Voornamelijk oudere vrouwelijke patiënten lijken een risico groep te zijn.

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.

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 rusteloosheid

Het gebruik van SSRI's/SNRI's kan gepaard gaan met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onaangename of uitputtende rusteloosheid en noodzaak tot bewegen, vaak met onvermogen stil te zitten of staan. De kans hierop is het grootst in de eerste paar weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan dosisverhoging schadelijk zijn.

Diabetes

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

Insulten

Insulten zijn een potentieel gevaar bij antidepressiva.

Indien bij de patiënt epileptische aanvallen optreden, moet de behandeling met citalopram worden gestaakt. Behandeling met citalopram dient te worden vermeden bij patiënten met een instabiele vorm van epilepsie en er dient nauwlettend toezicht te worden gehouden op patiënten bij wie de epilepsie onder controle is. De behandeling met citalopram dient te worden gestaakt als er sprake is van een toename in de frequentie van aanvallen.

Elektroconvulsietherapie (ECT)

Er is weinig klinische ervaring met gelijktijdig gebruik van citalopram en elektroconvulsietherapie (ECT), daarom 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 als de patiënt een manische fase ingaat.

Bloedingen

Er zijn meldingen van een verlengde bloedingstijd en/of abnormale bloedingen zoals ecchymose, gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale en andere cutane of mucosale bloedingen bij het gebruik van SSRI's (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral in geval van gelijktijdig gebruik met werkzame stoffen waarvan bekend is dat zij de functie van bloedplaatjes beïnvloeden, of bij gebruik van andere werkzame stoffen die het risico op een bloeding kunnen verhogen en in geval van patiënten met bloedingen in de anamnese (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van het optreden van het serotoninesyndroom bij patiënten die SSRI's gebruikten. Een combinatie van symptomen, zoals agitatie, tremor, myoklonie en hyperthermie, kan een aanwijzing zijn voor het ontwikkelen van dit syndroom. De behandeling met citalopram dient onmiddellijk te worden gestaakt en symptomatische therapie dient te worden geïnitieerd.

Serotonerge geneesmiddelen

Citalopram mag niet gebruikt worden samen met geneesmiddelen met een serotonerge werking zoals sumatriptan of andere triptanen, tramadol, oxitriptan en tryptofaan.

Psychose

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

St. Janskruid (*Hypericum perforatum*)

Bijwerkingen kunnen vaker voorkomen bij gelijktijdig gebruik van citalopram en kruidenpreparaten die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten. Daarom dienen citalopram en preparaten met St. Janskruid 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 nuttig zijn.

Verlenging van het QT-interval

Citalopram blijkt een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval te veroorzaken. In de postmarketing-periode is melding gemaakt van QT-intervalverlenging en ventriculaire artimie 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 significante 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 artimieën 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 bij staken van de SSRI behandeling

Ontwenningverschijnselen komen vaak voor bij het staken van de behandeling, vooral wanneer dat abrupt gebeurt (zie rubriek 4.8). In recidief preventie klinische studies werden onttrekkingsverschijnselen gezien bij ongeveer 40% van de patiënten die citalopram stakten versus 20% van de patiënten die doorgingen met citalopram gebruik.

Het risico op ontwenningverschijnselen hangt af van verschillende factoren, waaronder de duur van de behandeling, de dosering en de snelheid waarmee de dosis verlaagd wordt. Duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (o.a. slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen zijn de meest frequent gemelde bijwerkingen. Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig; bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig zijn. Ze treden meestal op in de eerste paar dagen na het staken van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame meldingen van dergelijke symptomen bij patiënten die per ongeluk een dosis overgeslagen hadden. Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk spontaan binnen twee weken, hoewel ze bij sommige personen lang kunnen aanhouden (2-3 maanden of langer). Het wordt daarom aangeraden Citalopram bij het stoppen van de behandeling geleidelijk over een periode van enkele weken of maanden af te bouwen, op geleide van de behoeften van de patiënt (zie "Ontwenningverschijnselen bij het stoppen met de SSRI behandeling" in rubriek 4.2).

Nauwe-hoek Glaucoom

SSRI's inclusief citalopram kunnen soms een effect hebben op de pupil grootte welke resulteert in mydriasis. Dit mydriatische effect heeft de potentie om de ooghoek te vernauwen en resulteert in een verhoogde intra-oculaire druk en nauwe-hoek glaucoom. Vooral bij patiënten die er gevoelig voor zijn. Citalopram dient om die reden met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met nauwe-hoek glaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Er is melding gemaakt van serotoninesyndroom bij het gelijktijdig gebruik van citalopram met moclobemide en buspiron.

Gecontra-indiceerde combinaties

MAO-remmers (mono-amine-oxidaseremmers)

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

Gevallen van ernstige en soms fatale reacties zijn gemeld bij patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een MAO-remmer, waaronder de selectieve MAO-

remmer selegiline en de reversibele MAO-remmers linezolid en moclobemide, en bij patiënten die recent gestopt zijn met een SSRI en gestart zijn met een MAO-remmer.

Sommige gevallen vertoonden verschijnselen die op het serotoninesyndroom leken. Symptomen van een interactie van de werkzame stof met een MAO-remmer zijn o.a.: hyperthermie, rigiditeit, myoklonie, autonome instabiliteit met mogelijk snelle fluctuaties van vitale functies, veranderingen in de geestesgesteldheid waaronder verwarring, prikkelbaarheid en extreme agitatie die kan uitlopen naar 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-antiarritmica, antipsychotica (zoals fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (zoals sparfloxacine, moxifloxacine, erytromycine iv, pentamidine, behandelingen bij malaria, met name halofantrine), bepaalde antihistaminica (astemizal, mizolastine), enz.

Pimozide

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 2 mg pimozide aan proefpersonen die werden behandeld met racemisch citalopram 40 mg/dag gedurende 11 dagen, veroorzaakte een toename van de AUC en C_{max} van pimozide, hoewel niet consequent in de gehele studie. De gelijktijdige toediening van pimozide en citalopram resulteerde in een gemiddelde toename van het QTc-interval van ongeveer 10 msec. Gezien deze interactie is waargenomen bij een lage dosis pimozide, is gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

Selegiline (selectieve MAO-B remmer)

Een farmacokinetische/farmacodynamische interactiestudie waarbij gelijktijdig citalopram (20 mg/dag) en selegiline (10 mg/dag) (een selectieve MAO-B remmer) werd toegediend toonde geen klinisch relevante interactie. Het gelijktijdig gebruik van selegiline met citalopram (in doseringen boven 10 mg per dag) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Serotonerge geneesmiddelen

Lithium en tryptofaan

Er zijn geen farmacodynamische interacties gevonden in studies waarbij citalopram gelijktijdig werd toegediend met lithium. Echter, er zijn gevallen bekend van versterkte effecten wanneer SSRI's samen met lithium of tryptofaan werden toegediend. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij gelijktijdig gebruik van citalopram met deze geneesmiddelen. Zoals gebruikelijk dient de lithiumspiegel regelmatig te worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van serotonerge geneesmiddelen (bijv. tramadol en sumatriptan) kan leiden tot versterkte serotonine (5-HT) geassocieerde effecten. Totdat verdere informatie beschikbaar is, wordt het gelijktijdig gebruik van

citalopram en 5-HT-agonisten, zoals sumatriptan en andere triptanen, niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Sint-Janskruid

Farmacodynamische interacties tussen SSRI's en Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen voorkomen. Dit kan leiden tot een verhoogde incidentie 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 de functie van trombocyten beïnvloeden, zoals niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's), acetylsalicylzuur, dipyridamol en ticlopidine, of andere geneesmiddelen (zoals atypische antipsychotica) die het risico op een bloeding kunnen verhogen (zie rubriek 4.4).

ECT (elektroconvulsieve therapie)

Er zijn geen studies die de risico's en baten van gelijktijdig gebruik van elektroconvulsieve therapie en citalopram vaststellen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie veroorzaken, omdat deze condities de kans op maligne aritmieën verhogen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen

SSRI's kunnen de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de aanvalsdrempel kunnen verlagen (bijv. antidepressiva (SSRI's), neuroleptica (thioxanthenen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion en tramadol).

Alcohol

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

Farmacokinetische interacties

Biotransformatie van citalopram tot demethylcitalopram wordt gemedieerd door verschillende cytochroom P450 (CYP) iso-enzymen, zoals CYP2C19 (ongeveer 38%), CYP3A4 (ongeveer 31%) en CYP2D6 (ongeveer 31%). Het feit dat citalopram wordt gemetaboliseerd door meerdere CYP iso-enzymen, betekent dat een significant interactie-effect door inhibitie van één CYP iso-enzym minder waarschijnlijk is, omdat inhibitie van het ene enzym mogelijk gecompenseerd wordt door het andere. Daarom heeft het gelijktijdig toedienen van citalopram met andere geneesmiddelen in de klinische praktijk een zeer lage waarschijnlijkheid voor het vóórkomen van farmacokinetische geneesmiddel interacties.

Voedsel

Er zijn geen meldingen van beïnvloeding van de absorptie en andere farmacokinetische eigenschappen van citalopram door voedsel.

Invloed van andere geneesmiddelen op farmacokinetiek van citalopram

Co-administratie met ketoconazol (sterke CYP3A4-remmer) veranderde de farmacokinetiek van citalopram niet.

Een farmacokinetische interactiestudie van lithium en citalopram toonde geen farmacokinetische interactie aan (zie ook hierboven).

Cimetidine

Cimetidine (een sterke CYP2D6-, 3A4- en 1A2-remmer) veroorzaakte een matige stijging van de *steady-state*-waarden van citalopram. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van citalopram in combinatie met cimetidine. Mogelijk is een dosisaanpassing nodig.

Omeprazol en andere CYP2C19 remmers

Gelijktijdige toediening van escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) met eenmaal daags 30 mg omeprazol (een remmer van CYP2C19) resulteerde in een matige (ongeveer 50%) verhoging van de plasmaconcentratie van escitalopram. Daarom is voorzichtigheid geboden als citalopram gelijktijdig gebruikt wordt met remmers van CYP2C19 (bijv. omeprazol, esomeprazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Dosisverlaging van citalopram kan nodig zijn, gebaseerd op de controle op bijwerkingen tijdens gelijktijdige behandeling.

Metoprolol

Escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) is een remmer van het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid is geboden indien citalopram gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door dit enzym en die een smalle therapeutische index hebben, bijvoorbeeld flecaïnide, propafenon en metoprolol (wanneer gebruikt bij hartfalen), of sommige geneesmiddelen die werken op het CNS die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, bijv. antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening met metoprolol resulteerde in een verdubbeling van de plasmaspiegels van metoprolol, maar niet in een statistisch significante verhoging van het effect van metoprolol op de bloeddruk en het hartritme.

Effect van citalopram op andere geneesmiddelen

Een farmacokinetische/farmacodynamische interactiestudie met gelijktijdige toediening van citalopram en metoprolol (een CYP2D6-substraat) toonde bij gezonde vrijwilligers een verdubbeling van de metoprolol concentraties, maar geen statistisch significante toename van het effect van metoprolol op de bloeddruk en het hartritme.

In vergelijking met andere significante CYP-remmende SSRI's zijn citalopram en demethylcitalopram verwaarloosbare remmers van CYP2C9, CYP2E1 en CYP3A4, en slechts zwakke remmers van CYP1A2, CYP2C19 en CYP2D6.

Levomepromazine, digoxine, carbamazepine

Dienovereenkomstig werden er geen of slechts geringe klinisch relevante veranderingen gezien wanneer citalopram werd gegeven in combinatie met CYP1A2 substraten (clozapine en theofylline), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramine en mefenytoïne), CYP2D6 (sparteïne, imipramine, amitriptyline en risperidon) en CYP3A4 (warfarin, carbamazepine en triazolam).

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

Desipramine, imipramine

In een farmacokinetische studie werd geen effect aangetoond op zowel citalopram of imipramine niveaus. Echter het niveau van desipramine, de primaire metaboliet van imipramine, was toegenomen. Een stijging van de desipramine plasmaconcentratie is waargenomen wanneer desipramine wordt gecombineerd met citalopram. Een verlaging van de desipramine dosis kan nodig zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gepubliceerde gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 2500 uitkomsten van blootstellingen) duiden niet op malformatieve foeto/neonatale toxiciteit. Citalopram dient echter niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk en alleen na zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen. Neonaten wiens moeder tot in de latere stadia van de zwangerschap, in het bijzonder tot in het derde trimester, Cipramil hebben gebruikt moeten worden geobserveerd. Abrupt stoppen met de behandeling moet worden voorkomen tijdens de zwangerschap.

De volgende symptomen kunnen optreden bij de pasgeborene als de moeder in de laatste stadia van de zwangerschap SSRI's/SNRI's heeft gebruikt: respiratoire distress, cyanose, apneu, epileptische aanvallen, instabiele temperatuur, problemen met voeden, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, beverigheid, prikkelbaarheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid en moeite met slapen. Deze symptomen kunnen worden veroorzaakt door de serotonerge effecten of door ontwenningverschijnselen. In de meerderheid van de gevallen beginnen de complicaties meteen of kort (<24 uur) na de geboorte.

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 gaat over in de moedermelk. Geschat wordt dat de zuigeling ongeveer 5% van de gewichtsgelateerde dagelijkse dosis van de moeder (in mg/kg) binnen krijgt. Geen, of alleen milde bijwerkingen zijn geobserveerd in zuigelingen. De huidige informatie is echter ontoereikend voor de beoordeling van het risico voor het kind. Voorzichtigheid wordt geadviseerd..

Vruchtbaarheid

Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat citalopram van invloed kan zijn op de kwaliteit van sperma (zie rubriek 5.3).

Uit meldingen bij de mens is gebleken dat bij sommige SSRI's het effect op de kwaliteit van het sperma reversibel is.

Er is tot nu toe geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

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

Citalopram heeft kleine of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Psychoactieve geneesmiddelen kunnen het beoordelingsvermogen en het reactievermogen op onverwachte gebeurtenissen verminderen. Patiënten moeten hiervan op de hoogte worden gebracht en worden gewaarschuwd dat hun rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen verminderd kan zijn.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die bij citalopram zijn waargenomen, zijn over het algemeen licht en van voorbijgaande aard. Zij zijn het duidelijkst tijdens de eerste weken van de behandeling en nemen meestal af bij het verbeteren van de depressieve toestand.

Voor de volgende bijwerkingen is een dosisrespons aangetoond: hyperhidrose, droge mond, insomnia, somnolentie, diarree, nausea en vermoeidheid

De tabel toont het percentage van bijwerkingen die zijn geassocieerd met SSRI's en/of citalopram in $\geq 1\%$ van de patiënten in dubbelblinde placebo-gecontroleerde studies of in de postmarketing fase.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in de volgende frequenties:
 Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Bloed en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Hypersensibiliteit, anafylactische reacties
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Ontoereikende ADH secretie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Afname van de eetlust, gewichtsafname
	Soms	Toegenomen eetlust, gewichtstoename
	Zelden	Hyponatriëmie
	Niet bekend	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Agitatie, nervositeit, abnormaal orgasme (vrouw), slaapstoornissen, abnormale dromen, amnesie, angst, verminderd libido, anorexie, apathie, verwarring
	Soms	Agressie, depersonalisatie, hallucinatie, manie, euforie, toegenomen libido
	Niet bekend	Paniek aanvallen, tandenknarsen, rusteloosheid, suïcidaal gedrag/zelfmoordgedachten ¹
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Slaperigheid, slapeloosheid, hoofdpijn
	Vaak	Tremor, paresthesie, duizeligheid, aandachtstoornis, migraine
	Soms	Syncope

	Zelden	Grand mal convulsies, dyskinesie, tremor, smaakstoornissen
	Niet bekend	Convulsies, serotoninesyndroom, extrapiramidale stoornissen, akatisie, bewegingsstoornissen
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Abnormale accommodatie
	Soms	Mydriasis
	Niet bekend	Zichtstoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Palpataties
	Soms	Bradycardie, tachycardie
	Niet bekend	Electrocardiogram QT-verlenging, supra-ventriculaire en ventriculaire aritmie inclusief torsade de pointes
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie, hypertensie
	Zelden	Bloedingen (bijvoorbeeld gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale bloedingen, ecchymose en andere vormen van bloedingen in de huid of de slijmvliezen) kunnen zelden voorkomen
	Niet bekend	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Gapen, rinitis, sinusitis
	Soms	Hoesten
	Niet bekend	Epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid, droge mond
	Vaak	Diarree, obstipatie, dyspepsie, braken, abdominale pijn, flatulentie, verhoogde speekselafscheiding
	Niet bekend	Gastro-intestinale bloeding (inclusief rectale bloeding)
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Hepatitis
	Niet bekend	Abnormale leverfunctietesten
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Toegenomen transpiratie
	Vaak	Pruritu
	Soms	Urticaria, alopecia, uitslag, purpura, fotosensibiliteit
	Niet bekend	Ecchymose, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Myalgie, artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Mictiestoornissen, polyurie
	Soms	Urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Niet kunnen ejaculeren, ejaculatiestoornissen, anorgasmie bij de vrouw, dysmenorroe, impotentie
	Soms	Vrouw: menorrhagie
	Niet bekend	Vrouw: metrorragie Man: priapisme, galactorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie
	Vaak	Vermoeidheid
	Soms	Oedeem, malaise
	Zelden	Koorts

¹Gevallen van suïcidaal gedrag/zelfmoordgedachten zijn gemeld tijdens of kort na behandeling met citalopram (zie rubriek 4.4).

Botfracturen

Epidemiologische studies, voornamelijk uitgevoerd 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.

Verlenging van het QT-interval

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, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1).

Ontwenningsverschijnselen bij stoppen van de behandeling

Het staken van een behandeling met SSRI's/SNRI's leidt vaak tot ontwenningsverschijnselen, vooral als het staken abrupt gebeurt. Duizeligheid, zintuiglijke stoornissen (o.a. paresthesie en gevoel van elektrische schokken), slaapstoornissen (o.a. slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwarring, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele labiliteit, prikkelbaarheid en stoornissen in het zicht zijn gemeld. Deze symptomen zijn meestal licht tot matig en verdwijnen meestal vanzelf; bij sommige personen kunnen ze echter ernstig zijn en/of lang aanhouden. Het wordt daarom aanbevolen Citalopram Sandoz geleidelijk af te bouwen wanneer het middel niet langer nodig is (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Toxiciteit

Klinische gegevens betreffende het overdoseren van citalopram zijn beperkt en bij veel van de meldingen zijn ook andere geneesmiddelen/alcohol betrokken. Fatale

meldingen van een overdosis met citalopram alleen zijn gemeld; de meerderheid van de meldingen gaan gepaard met een overdosis van andere geneesmiddelen.

Symptomen

De volgende symptomen zijn gerapporteerd bij een overdosis van citalopram: convulsies, tachycardie, slaperigheid, QT-interval verlenging, coma, braken, tremor, hypotensie, hartstilstand, misselijkheid, serotoninesyndroom, agitatie, bradycardie, duizeligheid, bundeltakblok, QRS-verlenging, hypertensie, mydriasis, torsade de pointes, stupor, zweten, cyanose, hyperventilatie en atriale en ventriculaire aritmie en transpiratie.

Verschijnselen van het serotoninesyndroom kunnen optreden, vooral wanneer andere stoffen tegelijk zijn ingenomen.

Behandeling

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

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: Antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers
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.

Het antidepressieve effect hangt vermoedelijk samen met de specifieke remming van de serotonineopname 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 metaboliëten van citalopram zijn ook selectieve serotonineopnameremmers, zij het in mindere mate. Voor zover bekend leveren de metaboliëten geen bijdrage aan het totale antidepressieve effect.

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde ECG-studie met gezonde proefpersonen, was er een QTc-verandering (Fridericia-correctie) ten opzichte van de baseline van 7,5 (90% CI van 5,9-9,1) msec bij een dosis van 20 mg/dag en van

16,7 (90% CI van 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

Algemene kenmerken van de werkzame stof

Absorptie

Citalopram wordt na orale toediening snel geabsorbeerd: de maximale plasmaconcentratie wordt gemiddeld na 4 (1-7) uur bereikt. De absorptie is onafhankelijk van eventuele voedselinname. De biologische beschikbaarheid na orale toediening is ca. 80%.

Distributie

Het schijnbare 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 propionzuurderivaat. Het propionzuurderivaat is farmacologisch inactief. Demethylcitalopram, didemethylcitalopram en citalopram-N-oxide zijn selectieve serotonineopnameremmers, zij het in mindere mate dan de moederstof.

Het belangrijkste metaboliserende enzym is CYP2C19. Een kleine bijdrage van CYP3A4 en CYP2D6 is mogelijk.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd is ongeveer 1,5 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%) uitgescheiden, maar gedeeltelijk (15%) ook via de nieren. 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 duidelijke relatie aangetoond tussen de plasmaspiegel van citalopram enerzijds en het therapeutische effect of eventuele bijwerkingen anderzijds.

Kenmerken bij patiënten

Ouderen (≥65 jaar)

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

Leverinsufficiëntie

De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een verminderde leverfunctie. De halfwaardetijd van citalopram is ongeveer tweemaal zo lang en de steady-state concentratie bij een bepaalde dosis ongeveer tweemaal zo hoog als bij patiënten met een normale leverfunctie.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie zijn een langere halfwaardetijd en een kleine toename van de blootstelling aan citalopram gevonden. Citalopram wordt trager uitgescheiden, zonder dat dit een significant effect heeft op de farmacokinetiek van citalopram.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico bij mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

In onderzoek bij ratten trad bij herhaalde toediening fosfolipidose in verschillende organen op. Dit effect was reversibel na staking van de toediening. Accumulatie van fosfolipiden is in langetermijnonderzoek bij dieren gezien met vele kation-amfotiele middelen. De klinische relevantie hiervan is niet duidelijk.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit bij ratten toonde afwijkingen van het skelet bij de nakomelingen, maar geen toegenomen frequentie van misvormingen. Deze effecten zijn mogelijk gerelateerd aan de farmacologische activiteit of kunnen het gevolg zijn van toxiciteit bij de moeder. Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat citalopram een verlaagde fertiliteits- en zwangerschapsindex, een verminderd aantal innestelingen en afwijkingen in het sperma veroorzaakt bij een blootstelling die vele malen hoger ligt dan bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal siliciumanhydraat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose
Macrogol 6000
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Citalopram Sandoz 10, 20 en 40, filmomhulde tabletten 10 mg, 20 mg en 40 mg, verpakt in PVC/PVDC/Al blisterverpakkingen, zijn verkrijgbaar in een verpakkingsgrootte van 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 of 100 filmomhulde tabletten per doosje, 100x1 eenheidsdosisblisterverpakkingen of in een HDPE tablettencontainer met verzegelde LDPE dop à 250 of 500 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen
Geen bijzondere vereisten

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 25141
RVG 25142
RVG 25143

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

Datum van eerste verlening: 06 september 2001
Datum van verlenging: 20 december 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9: 10 juni 2016