

1. LEGEMIDLETS NAVN

Citalopram Orion 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Citalopram Orion 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Citalopram Orion 40 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Citalopram Orion 10 mg tabletter, filmdrasjerte: 1 tablett inneholder citalopramhydrobromid tilsvarende 10 mg citalopram.

Citalopram Orion 20 mg tabletter, filmdrasjerte: 1 tablett inneholder citalopramhydrobromid tilsvarende 20 mg citalopram.

Citalopram Orion 40 mg tabletter, filmdrasjerte: 1 tablett inneholder citalopramhydrobromid tilsvarende 40 mg citalopram.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Laktosemonohydrat [ca. 23 mg (10 mg tabletter), ca. 46 mg (20 mg tabletter) og ca. 91 mg (40 mg tabletter)].

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte (tablett).

Beskrivelse av tablettene:

- 10 mg tabletter: hvite, bikonvekse, runde, filmdrasjerte tabletter, merket med A på den ene siden og 05 på den andre siden.
- 20 mg tabletter: hvite, bikonvekse, kapselformede, filmdrasjerte tabletter, merket med A på den ene siden og 06 på den andre siden (delestrek mellom 0 og 6). Tablettene kan deles i to like doser.
- 40 mg tabletter: hvite, bikonvekse, kapselformede, filmdrasjerte tabletter, merket med A på den ene siden og 07 på den andre siden (delestrek mellom 0 og 7). Tablettene kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Depressive episoder
- Panikktilstander med eller uten agorafobi
- Profylakse ved tilbakevendende depressive episoder

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Depresjon:

Voksne:

Citalopram bør gis som en oral enkeltdose på 20 mg daglig.

Avhengig av pasientens individuelle respons kan dosen økes til maksimalt 40 mg daglig.

Panikk lidelser:

Voksne:

En oral enkeltdose på 10 mg er anbefalt første uken, før dosen økes til 20 mg daglig. Avhengig av pasientens individuelle respons kan dosen økes til maksimalt 40 mg daglig.

Eldre (> 65 år):

Til eldre pasienter bør dosen senkes til halvparten av anbefalt dose, dvs. 10-20 mg daglig. Den anbefalte maksimaldosen til eldre er 20 mg daglig.

Pediatrisk populasjon:

Citalopram bør ikke brukes av barn og ungdom under 18 år (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon:

Dosejustering er ikke nødvendig ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger utilstrekkelig informasjon vedrørende behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon:

Det anbefales en startdose på 10 mg daglig de første to ukene av behandlingen hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Avhengig av pasientens individuelle respons kan dosen økes til maksimalt 20 mg daglig. Forsiktighet og ekstra nøye dosetitrering er anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Dårlige metaboliserere med hensyn til CYP2C19:

Det anbefales en startdose på 10 mg daglig de første to ukene av behandlingen hos pasienter som er kjent å være poor CYP2C19 metabolisere. Dosen kan økes til maksimalt 20 mg daglig avhengig av individuell respons (se pkt. 5.2).

Behandlingsvarighet:

Den antidepressive effekten kan forventes først etter minst 2-4 uker med behandling. Etter remisjon er det vanligvis nødvendig å gjennomføre en behandlingsperiode på minst 6 måneder. Ved tilbakevendende (unipolar) depresjon kan det være nødvendig å fortsette behandling i flere år.

Den maksimale effekten av citalopram ved behandling av panikk lidelser oppnås etter ca. 3 måneder. Avhengig av individuell pasientrespons, kan det være nødvendig å fortsette behandling i flere måneder.

Citalopram må seponeres gradvis. Det anbefales at dosen reduseres gradvis i løpet av 1-2 uker.

Seponeringssymptomer ved avbrutt behandling:

Brå seponering bør unngås. Når behandlingen med citalopram skal avsluttes, bør dosen gradvis reduseres i løpet av minst 1-2 uker for å redusere risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Dersom ikke-tolererbare symptomer opptrer etter en dosereduksjon eller ved avbrutt behandling, bør fortsatt behandling med den sist forskrevne dosen vurderes. Deretter kan legen forsette dosereduksjonen, men mer gradvis enn tidligere.

Administrasjonsmåte

Citalopram Orion tabletter bør tas peroralt én gang daglig, enten om morgenen eller om kvelden. Tablettene bør tas med væske, med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Citalopram bør ikke gis til pasienter som behandles med monoaminooksidase (MAO)-hemmere, inkludert selegilindoser over 10 mg/dag. Citalopram kan ikke gis før 2 uker etter seponering av en irreversibel MAO-hemmer eller før den tiden som er spesifisert i preparatomtalen etter seponering av en reversibel MAO-hemmer. Behandling med en MAO-hemmer skal ikke påbegynnes før minst 7 dager etter seponering av citaloprambehandlingen (se pkt. 4.5).
- Citalopram er kontraindisert i kombinasjon med linezolid, med mindre det finnes utstyr for nøye observasjon og overvåkning av blodtrykk (se pkt. 4.5).
- Citalopram er kontraindisert hos pasienter med kjent forlengelse av QT-intervall eller kongenitalt langt QT-syndrom.
- Citalopram er kontraindisert sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring:

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, bør pasienter følges opp nøye inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Andre psykiatriske lidelser citalopram forskrives for, kan også være assosiert med en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. Disse lidelsene kan dessuten opptre i forbindelse med depresjon. Det bør derfor tas samme forholdsregler ved behandling av pasienter med andre psykiatriske lidelser, som for pasienter med depresjon.

Det er kjent at pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske forsøk på voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for selvmordsadferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år.

Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer.

Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert adferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Reversible, selektive MAO-A hemmere:

Kombinasjonen av citalopram og MAO-A hemmere er ikke generelt anbefalt grunnet risikoen for å utvikle serotonergt syndrom (se pkt. 4.5).

For informasjon om samtidig behandling med ikke-selektive irreversible MAO-hemmere, se pkt. 4.5.

Serotonerge legemidler:

Citalopram bør ikke administreres sammen med serotonerge legemidler som sumatriptan, og andre triptaner, tramadol, buprenorfin, oksytriptan eller tryptofan.

Diabetes:

Hos pasienter med diabetes kan behandling med SSRI endre glukosebalansen. Det kan være nødvendig å endre dosering av insulin og/eller blodglukosesenkende midler til oralt bruk.

Kramper:

Det foreligger potensiell risiko for kramper ved bruk av antidepressiver. Behandlingen med citalopram bør avbrytes hvis pasienten får kramper. Behandling med citalopram bør unngås hos pasienter med ustabil epilepsi, og pasienter med kontrollert epilepsi som behandles med citalopram bør overvåkes nøye. Behandlingen med citalopram bør avbrytes dersom anfallshyppigheten øker under behandlingen.

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Det er begrenset klinisk erfaring ved samtidig administrering av citalopram og elektrokonvulsiv behandling (ECT). Forsiktighet anbefales derfor.

Mani:

Hos pasienter med manisk-depressiv sykdom, kan en endring mot manisk fase forekomme. Citalopram bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har hatt mani/hypomani. Citalopram bør seponeres hos pasienter som går inn i en manisk fase.

Blødninger:

Det er rapportert om forlenget blødningstid og/eller blødningsforstyrrelser som ekkymose, gynekologiske blødninger, gastrointestinale blødninger og andre blødninger i hud eller slimhinner under behandling med SSRI (se pkt. 4.8). Forsiktighet anbefales hos pasienter som behandles med SSRI, spesielt ved samtidig bruk av legemidler som er kjent for å påvirke blodplatefunksjonen, eller andre legemidler som kan øke risikoen for blødninger, samt hos pasienter som har hatt blødningsforstyrrelser tidligere (se pkt. 4.5).

SSRIer/SNRIer kan øke risikoen for postpartumblødning (se pkt. 4.6 og 4.8).

Serotonergt syndrom:

Serotonergt syndrom er rapportert som en sjelden bivirkning ved bruk av SSRI. En kombinasjon av symptomer som opphisselse, tremor, myoklonus og hypertermi kan indikere utvikling av serotonergt syndrom. I slike tilfeller bør behandlingen med citalopram straks avbrytes og symptomatisk behandling igangsettes.

Psykose:

Hos depressive, psykotiske pasienter kan citalopram øke de psykotiske symptomene.

Nedsatt nyrefunksjon:

Bruk av citalopram hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) er ikke anbefalt, da effekt og sikkerhet ikke er klarlagt for denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon:

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon bør dosen reduseres (se pkt. 4.2) og leverfunksjonen bør følges nøye.

Hyponatremi:

Hyponatremi og utilstrekkelig sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH) er rapportert i sjeldne tilfeller, hovedsakelig hos eldre, kvinnelige pasienter. Tilstanden opphører vanligvis ved seponering av behandlingen.

Prikkperikum (johannesurt):

Frekvensen av bivirkninger kan øke ved samtidig bruk av citalopram og naturlegemidler som inneholder prikkperikum (*Hypericum perforatum*). Citalopram og naturlegemidler som inneholder prikkperikum bør derfor ikke tas samtidig (se pkt. 4.5).

Paradoksall angst:

Enkelte pasienter med panikktilstander kan oppleve en økning i angstsymptomer i begynnelsen av behandlingen med antidepressiver. Denne paradoksale reaksjonen avtar vanligvis innen de første to ukene av behandlingen. En lavere startdose anbefales for å redusere sannsynligheten for at slike paradoksale angstreaksjoner skal opptre (se pkt. 4.2). Søvnløshet og rastløshet som kan forekomme tidlig i behandlingen kan rettes opp ved justering av dosen.

Forlengelse av QT-intervall:

Citalopram er funnet å forårsake en doseavhengig forlengelse av QT-intervallet. Tilfeller av QT-intervallforlengelse og ventrikulær arytmi inkludert “torsade de pointes” er rapportert i perioden etter markedsføring, hovedsakelig hos kvinnelige pasienter, pasienter med hypokalemi, eller med eksisterende QT-forlengelse eller andre hjertesykdommer (se pkt. 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 og 5.1).

Forsiktighet anbefales hos pasienter med signifikant bradykardi, eller hos pasienter med nylig akutt myokardinfarkt eller ukompensert hjertesvikt.

Elektrolyttforstyrrelser slik som hypokalemi og hypomagnesemi øker risikoen for maligne arytmier og bør derfor korrigeres før behandlingen med citalopram initieres.

Hvis pasienter med stabile hjertelidelser behandles, bør det vurderes å foreta en EKG-undersøkelse før behandlingen initieres.

Ved tegn på hjertearytmi under behandling med citalopram, skal behandlingen seponeres og en EKG foretas.

Akatisi/psykomotorisk rastløshet:

Bruk av SSRI/SNRI har vært assosiert med utvikling av akatisi, som er karakterisert ved subjektiv ubehagelig eller stressende rastløshet med behov for å bevege seg mer og fulgt av nedsatt evne til å sitte eller stå stille. Dette inntreffer som oftest i løpet av de første ukene av behandlingen. Hos pasienter som utvikler disse symptomene kan en doseøkning være skadelig.

Seponeringssymptomer ved avbrutt behandling:

Seponeringssymptomer er vanlig ved avbrutt behandling, spesielt hvis dette skjer brått (se pkt. 4.8). I en klinisk studie om forebygging av tilbakefall med citalopram, ble det observert bivirkninger etter seponering av aktiv behandling hos 40 % av pasientene, versus 20 % av pasientene som fortsatte behandlingen. Risikoen for seponeringssymptomer kan være avhengig av flere faktorer inkludert varighet av behandlingen, dosering og hvor raskt dosereduksjonen foretas. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi og følelse av elektrisk sjokk), søvnforstyrrelser (inkludert insomni og intense drømmer), opphisselse eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, forvirring, svetting, hodepine, diaré, palpitasjoner, følelsesmessig ustabilitet, irritabilitet og synsforstyrrelser er rapportert etter seponering av SSRI/SNRI. Generelt er disse symptomene milde til moderate, men hos noen pasienter kan de bli svært intense. De opptre vanligvis i løpet av de første dagene etter seponering, men det er også rapportert slike symptomer hos pasienter som ved en feiltagelse har glemt en dose. Generelt går disse symptomene over av seg selv i løpet av 2 uker, selv om de hos noen pasienter kan være mer langvarige (2-3 måneder eller mer). Ved seponering anbefales det derfor at citalopramdosen reduseres gradvis over flere uker eller måneder i henhold til pasientens behov (se pkt. 4.2 ”Seponeringssymptomer ved avbrutt behandling”).

Trangvinkelglaukom:

SSRIer, inkludert citalopram, kan ha en effekt på pupillestørrelse og resultere i mydriasis. Effekten av mydriasis kan potensielt begrense øyets vinkel, noe som resulterer i økt intraokulært trykk og trangvinkelglaukom, spesielt hos pasienter som er disponert for det. Citalopram bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med trangvinkelglaukom eller med glaukom.

Seksuell dysfunksjon

Selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer)/serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer) kan forårsake symptomer på seksuell dysfunksjon (se pkt. 4.8). Det er rapportert om langvarig seksuell dysfunksjon der symptomene har fortsatt etter seponering av SSRIer/SNRIer.

Pediatrik populasjon:

Citalopram Orion bør ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år. Selvmordsrelatert oppførsel (selvmordsforsøk og selvmordstanker) og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell adferd og sinne), var sett oftere i kliniske studier hos barn og ungdom behandlet med antidepressiver sammenlignet med de som fikk placebo. Dersom man ut fra et klinisk behov likevel bestemmer seg for å behandle, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn på selvmordssymptomer. I tillegg foreligger det ikke langtidssikkerhetsdata hos barn og unge med hensyn til vekst, modning samt kognitiv- og adferdsutvikling.

Hjelpestoffer:

Citalopram Orion tabletter inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner:

På farmakodynamisk nivå er tilfeller av serotonergt syndrom med citalopram og moklobemid og buspiron rapportert.

Kontraindiserte kombinasjoner:

MAO-hemmere

Samtidig administrering av citalopram og MAO-hemmere kan forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert serotonergt syndrom (se pkt. 4.3 og 4.4.). Tilfeller av alvorlige og noen ganger fatale reaksjoner er sett hos pasienter som fikk SSRI i kombinasjon med en monoaminooksidasehemmer (MAOH), inkludert irreversibel MAOH selegilin og reversibel MAOH linezolid og moklobemid, og hos pasienter som nylig har avsluttet behandling med SSRI og påbegynt behandling med MAOH. I noen tilfeller med serotonergt syndrom lignende tegn. Symptomer på virkestoffsinteraksjon med MAOH omfatter: agitasjon, tremor, myoklonus og hypertermi.

Pimozid

Samtidig administrering av en enkeltdose med 2 mg pimozid til personer som behandles med rasemisk citalopram 40 mg/dag i 11 dager ga økning i AUC og C_{max} for pimozid, selv om dette ikke var konsekvent gjennom hele studien. Samtidig administrering av pimozid og citalopram resulterte i en gjennomsnittlig økning i QR-intervallet på ca. 10 millisekunder. På grunn av interaksjonen ved lave doser med pimozid er samtidig administrering av citalopram og pimozid kontraindisert.

Forlengelse av QT-intervall

Det er ikke utført farmakokinetiske og farmakodynamiske studier mellom citalopram og andre legemidler som forlenger QT-intervall. Det kan ikke utelukkes en tilleggseffekt av citalopram og disse legemidlene. Derfor er samtidig administrering av citalopram og legemidler som forlenger QT-intervall, slik som klasse IA og III antiarytmika, antipsykotika (f.eks. fenotiazinderivater, pimozid, haloperidol), trisykliske antidepressiva, visse antimikrobielle midler (f.eks. sparfloksacin, moksifloksacin, erytromycin IV, pentamidin, antimalariabehandling, særlig halofantrin), visse antihistaminer (astemizol, mizolastin) etc. kontraindisert.

Kombinasjoner som krever forsiktighet ved bruk:

Selegilin (selektiv MAO-B hemmer)

En farmakokinetisk/farmakodynamisk interaksjonsstudie med samtidig administrering av citalopram (20 mg daglig) og selegilin (10 mg daglig) (selektiv MAO-hemmer) viste ingen klinisk relevante interaksjoner. Samtidig bruk av citalopram og selegilin (med doser over 10 mg daglig) er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Serotonerge legemidler

Samtidig administrering av serotonerge legemidler (f.eks. tramadol, buprenorfin, sumatriptan) kan føre til forsterking av 5-HT-assosierte effekter. Samtidig bruk av citalopram og 5-HT-agonister, sumatriptan og andre triptaner, er ikke anbefalt inntil ytterligere studier er gjennomført (se pkt. 4.4).

På farmakodynamisk nivå er tilfeller av serotonergt syndrom med citalopram og buspiron rapportert.

Litium og tryptofan

Ingen farmakokinetiske interaksjoner er funnet i kliniske studier hvor citalopram har blitt gitt sammen med litium. Det er imidlertid rapportert om forsterkede serotonerge effekter når SSRI gis i kombinasjon med litium eller tryptofan. Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig bruk av citalopram og disse legemidlene. Rutineovervåkning av litiumnivåene skal fortsette som vanlig.

Legemidler som reduserer terskelen for kramper

SSRI kan redusere terskelen for kramper. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av andre legemidler som kan redusere terskelen for kramper (f.eks. antidepressiva (trisykliske, SSRI), nevroleptika (fenotiaziner, tioxantener og butyrofenoner), meflokin, bupropion og tramadol).

Blødninger

Det anbefales å utvise forsiktighet hos pasienter som samtidig behandles med antikoagulantia (slik som warfarin), legemidler som påvirker platefunksjonen (f.eks. NSAID, acetylsalisylsyre, dipyridamol og tiklopidin) eller andre legemidler som kan øke risikoen for blødning (f.eks. visse atypiske antipsykotika, fenotiaziner eller trisykliske antidepressiva) (se pkt. 4.4).

Prikkperikum (johannesurt)

Forekomsten av bivirkninger kan øke ved samtidig bruk av SSRI og naturlegemidler som inneholder prikkperikum (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.4). Farmakokinetiske interaksjoner er ikke undersøkt.

Alkohol

Det er ikke forventet farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaksjoner mellom citalopram og alkohol. Det er imidlertid ikke anbefalt å drikke alkohol under behandling med citalopram.

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Det foreligger ingen kliniske studier som fastslår risiko eller nytte ved kombinert bruk av elektrokonvulsiv behandling (ECT) og citalopram (se pkt. 4.4).

Legemidler som induserer hypokalemi/hypomagnesemi

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av legemidler som induserer hypokalemi/hypomagnesemi, da disse i likhet med citalopram, potensielt kan forlenge QT-intervallet og øke risikoen for maligne arytmier (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Biotransformasjon av citalopram til demetylcitalopram medieres av isoenzymene: CYP2C19- (ca. 38 %), CYP3A4- (ca. 31 %) og CYP2D6- (ca. 31 %) i cytokrom P450-systemet. Det faktum at citalopram metaboliseres av flere CYP betyr at hemming av biotransformasjonen er lite sannsynlig, siden hemming av ett enzym kan kompenseres av et annet. Det er derfor lite sannsynlig at samtidig administrering av citalopram med andre legemidler gir farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner i klinisk praksis.

Farmakokinetiske interaksjoner basert på plasma-proteinbinding forventes ikke.

Mat

Det er ikke rapportert at absorpsjon og andre farmakokinetiske egenskaper ved citalopram påvirkes av matinntak.

Effekten av andre substanser på farmakokinetikken til citalopram:

CYP2C19-hemmere

Samtidig administrering av escitalopram (den aktive enantiomeren av citalopram) og omeprazol 30 mg daglig (en CYP2C19-hemmer) førte til moderat (ca. 50 %) økning i plasmakonsentrasjonen til escitalopram. Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig bruk av CYP 2C19-hemmere (f.eks. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) eller cimetidin. En reduksjon i citalopramdosen kan være nødvendig basert på bivirkningsovervåkning ved samtidig bruk av CYP2C19-hemmere (se pkt. 4.4).

Cimetidin

Cimetidin (potent hemmer av CYP2D6, 3A4 og 1A2) ga en moderat økning i gjennomsnittlig steady state-nivåer av citalopram. Forsiktighet anbefales ved administrering av citalopram i kombinasjon med cimetidin. Dosejustering kan være nødvendig.

Metoprolol

Escitalopram (den aktive enantiomeren av citalopram) er en hemmer av enzymet CYP2D6. Forsiktighet bør utvises ved bruk av citalopram i kombinasjon med legemidler som hovedsakelig metaboliseres via dette enzymet, og som har et smalt terapeutisk vindu, f.eks. flekainid, propafenon og metoprolol (når brukt ved hjertesvikt) eller enkelte CNS-virkende legemidler som i hovedsak metaboliseres via CYP2D6, f.eks. antidepressiva som desipramin, klomipramin og nortriptylin, eller antipsykotika som risperidon, tioridazin og haloperidol. Dosejustering kan være nødvendig.

Samtidig administrering av ketokonazol (potent CYP3A4-hemmer) endret ikke farmakokinetikken til citalopram.

En farmakokinetisk studie av litium og citalopram viste ingen farmakokinetiske interaksjoner (se over).

Effekten av citalopram på farmakokinetikken til andre substanser:

Citalopram og demetylcitalopram er ubetydelige hemmere av CYP2C9, CYP2E1 og CYP3A4, og kun svake hemmere av CYP1A2, CYP2C19 og CYP2D6 sammenlignet med andre SSRI som har vist seg å være signifikante hemmere.

Metoprolol

En farmakokinetisk/farmakodynamisk interaksjonsstudie med samtidig administrering av citalopram og metoprolol (et CYP2D6-substrat) førte til dobbelt så stor økning i plasmanivåene av metoprolol. Det ble ikke observert klinisk signifikante effekter på blodtrykk eller hjerterefrekvens.

Desipramin, imipramin

I en farmakokinetisk studie ble det ikke funnet effekter på verken citalopram- eller imipraminkonsentrasjoner, selv om konsentrasjonen av desipramin, hovedmetabolitten til imipramin, var økt. Når desipramin kombineres med citalopram, er det observert en økning i plasmakonsentrasjonen av desipramin. En reduksjon av desipramindosen kan være nødvendig.

Andre

Ingen endring eller svært små endringer uten klinisk betydning ble sett når citalopram ble gitt samtidig med CYP1A2 substrater (klozapin og teofyllin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramin og mefenytoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin, risperidon) og CYP3A4 (warfarin, karbamazepin (og dens metabolitt karbamazepinopoksid) og triazolam).

Det er ikke sett farmakokinetiske interaksjoner mellom citalopram og levomepromazin eller digoksin (noe som indikerer at citalopram verken induserer eller hemmer P-glykoprotein).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data fra gravide kvinner (flere enn 2500 fødte barn ble eksponert) indikerer ingen misdannelser pga. føto/neonatal toksisitet. Citalopram kan brukes under graviditet ved klinisk behov, når aspektene som er nevnt under tas i betraktning.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Det er rapportert om seponeringssymptomer hos nyfødte hvis mødre har brukt selektive serotoninreopptakshemmere under graviditeten. Citalopram bør ikke brukes under graviditet hvis ikke det er absolutt nødvendig. Dersom citalopram brukes under graviditet bør dosen reduseres og, hvis mulig, seponeres de siste ukene før termin. Nyfødte bør observeres dersom moren har brukt citalopram under siste del av svangerskapet, spesielt i tredje trimester. Brå seponering bør unngås under svangerskapet.

Følgende symptomer kan inntreffe hos nyfødte dersom moren har brukt SSRI/SNRI sent i svangerskapet: respirasjonsforstyrrelser, cyanose, apné, kramper, ustabil temperatur, matingsproblemer, oppkast, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, tremor, engstelse, irritabilitet, letargi, vedvarende gråt, somnolens og vanskeligheter med å sove. Disse symptomene kan være forårsaket av den serotonerge effekten eller de kan være seponeringssymptomer. I de fleste tilfellene vil komplikasjonene inntreffe umiddelbart eller kort tid (< 24 timer) etter fødselen.

Epidemiologiske data kan tyde på at bruk av SSRI-preparater under graviditet, spesielt sent i graviditeten, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Den observerte risikoen var anslagsvis 5 tilfeller per 1000 svangerskap. I den øvrige befolkningen er forekomsten 1-2 tilfeller av PPHN per 1000 svangerskap.

Observasjonsdata indikerer en økt risiko (mindre enn dobbelt) for postpartumblødning ved eksponering for SSRI/SNRI den siste måneden før fødsel (se pkt. 4.4 og 4.8).

Amming

Citalopram skilles ut i morsmelk i små mengder. Det er anslått at det diende spedbarnet vil få 5 % av vektrelatert maternal daglig dose (i mg/kg). Ingen eller kun mindre reaksjoner er observert hos

spedbarn. Eksisterende informasjon er imidlertid utilstrekkelig for å vurdere risikoen for barnet. Fordelene ved amming må veies opp mot mulige bivirkninger hos barnet. Forsiktighet anbefales.

Fertilitet

Dyrestudier har vist at citalopram kan påvirke sædkvaliteten (se pkt. 5.3). Hos mennesker er det rapportert tilfeller med noen SSRI'er der effekten på sædkvaliteten er reversibel. Så langt er det ikke sett effekter på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Citalopram har kun ubetydelig eller liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Psykoaktive legemidler kan redusere dømmekraften og reaksjonsevnen i uventende situasjoner. Pasienten bør advares om at evnen til å kjøre bil og betjene maskiner kan påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene som er observert med citalopram er generelt midle og forbigående. De er mest fremtredende i løpet av de første ukene av behandlingen og avtar vanligvis deretter.

For følgende bivirkninger ble dose-respons avdekket: Økt svetting, munntørrehet, insomni, somnolens, diaré, kvalme og fatigue.

Tabellen viser prosentvis andel av bivirkninger assosiert med SSRI og/eller citalopram sett hos enten $\geq 1\%$ av pasientene i dobbelt-blinde placebokontrollerte studier eller etter markedsføring. Hyppighet er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA Organklasse- system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer						Trombocy- topeni
Forstyrrelser i immunsystem et						Hypersen- sitivitet, anafylakti- sk reaksjon
Endokrine sykdommer						Utilstrek- kelig ADH- sekresjon
Stoffskifte og ernærings- betingede sykdommer		Nedsatt appetitt, vekttap	Økt appetitt, vektøkning	Hyponatr- emi		Hypokale- mi
Psykiatriske lidelser		Søvnforstyr- relser, konsentrasjo- nsvansker, unormale drømmer, amnesi,	Aggresjon, depersonali- sering, hallusinasjo- n, mani, eufori, økt libido			Panikkanf- all, bruksisme rastløshet, selvmords tanker og selvmords

		angst, tap av libido, agitasjon, nervøsitet, apati, forvirring, unormal orgasme (kvinner)				relatert adferd ²⁾
Nevrologiske sykdommer	Somnolens, insomni, hodepine	Migrene, tremor, parestesi, svimmelhet, oppmerksomhetforstyrrelse	Synkope	Konvulsjon grand mal, dyskinesi, smaksforstyrrelser		Konvulsjoner, serotonergt syndrom, ekstrapyramidal forstyrrelse, akatisi, bevegelsesforstyrrelse
Øye-sykdommer	Akkomodasjonsforstyrrelser		Mydriasis			Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus				
Hjertesykdommer	Palpitasjoner		Bradykardi, takykardi		Supra-ventrikulær arytmi	QT-forlengelse ¹⁾ , ventrikulær arytmi inkludert "torsade de pointes"
Karsykdommer		Hypotensjon, hypertensjon		Blødninger		Ortostatiske hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Gjesping, rhinitt, sinusitt	Hoste			Epistaksis
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme, munntørrehet	Diaré, forstoppelse, dyspepsi, oppkast, magesmerter, luft i magen, økt spyttsekresjon				Gastrointestinal blødning (inkludert rektalblødning)

Sykdommer i lever og galleveier			Økt leverenzym aktivitet	Hepatitt		Unormale leverfunksjonstester
Hud- og underhudssykdommer	Økt svetting	Pruritus	Urtikaria, alopesi, utslett, purpura, lysømfintlighetsreaksjon			Angioødemer, ekkymose og andre kutane og mukøse blødninger
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi, artralgi				
Sykdommer i nyre og urinveier		Vannlatingsproblemer, polyuri	Urinretensjon			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Impotens, ejakulasjonsforstyrrelser, ejakulasjonssvikt, dysmenoré, mangel på orgasme hos kvinner	Kvinner: Menoragi		Galaktoré	Kvinner: Metroragi, postpartumblødning ³ Menn: Priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Fatigue	Ødem, sykdomsfølelse	Pyreksi		

Antall pasienter: Citalopram/placebo = 1346/545

¹⁾ Tilfeller av QT-forlengelse og ventrikulær arytmi inkludert “torsade de pointes” er rapportert etter markedsføring, spesielt hos kvinnelige pasienter, pasienter med hypokalemi, eller med eksisterende QT-forlengelse eller andre hjertesykdommer (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.9, og 5.1).

²⁾ Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd har vært rapportert i forbindelse med citaloprambehandling eller like etter behandlingsstopp (se pkt. 4.4).

³⁾ Denne bivirkningen har blitt rapportert for den terapeutiske klassen SSRIs/SNRIs (se pkt. 4.4, 4.6).

Seponeringssymptomer ved avbrutt behandling:

Seponering av SSRI/SNRI (spesielt når dette skjer brått) fører vanligvis til seponeringssymptomer. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi og følelse av elektrisk sjokk), søvnforstyrrelser (inkludert insomni og intense drømmer), opphisselse eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, forvirring, svetting, hodepine, diaré, palpitasjoner, følelsesmessig ustabilitet, irritabilitet og synsforstyrrelser er rapportert. Generelt er disse symptomene milde til moderate og går som regel over av seg selv, selv om de hos noen pasienter kan være alvorlige og/eller vare lenge. Det anbefales derfor gradvis reduksjon av dosen når det ikke lenger er aktuelt med citaloprambehandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Klasseeffekt:

Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført hos pasienter i aldersgruppen 50 år og eldre, viser en økt risiko for beinfrakturer hos pasienter som bruker SSRI- og TCA-preparater. Mekanismen bak denne risikoen er ukjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet:

Kliniske data på overdoser av citalopram er begrensede og i mange tilfeller er overdose med andre legemidler/alkohol samtidig involvert. Fatale tilfeller av overdose med citalopram er rapportert for citalopram alene, men i de fleste fatale tilfellene er imidlertid flere legemidler involvert samtidig.

Symptomer:

Følgende symptomer er sett ved overdoser med citalopram: konvulsjon, takykardi, somnolens, QT-forlengelse, koma, oppkast, tremor, hypotensjon, hjertestans, kvalme, serotonergt syndrom, agitasjon, bradykardi, svimmelhet, grenblokk, QRS-forlengelse, hypertensjon, mydriasis, torsade de pointes, stupor, svetting, cyanose, hyperventilasjon og ateriell og ventrikulær arrytmi.

Behandling:

Det er ingen kjent spesifikk antidot til citalopram. Behandlingen bør være symptomatisk og støttende. Aktivt kull, laksativ som virker osmotisk (slik som natriumsulfat) og magetømming bør vurderes. Ved nedsatt bevissthet bør pasienten intuberes. Vitale tegn bør overvåkes. EKG-overvåking anbefales i overdosetilfeller hos pasienter med kongestiv hjertesvikt/bradykardiarytmier, hos pasienter som samtidig bruker legemidler som forlenger QT-intervallet eller hos pasienter med endret metabolisme, f.eks. nedsatt leverfunksjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoanaleptika, Selektive serotoninreopptakshemmere, ATC-kode: N06A B04

Citalopram er et bisyklisk isobenzofuranderivat som ikke er kjemisk relatert til trisykliske eller tetrasykliske antidepressiva, eller andre antidepressiva. Citalopram er en racemisk blanding der en av enantiomerene (s-formen) er farmakologisk aktiv.

Farmakodynamiske effekter

Den farmakodynamiske effekten er særlig assosiert med den potente og selektivt hemmende effekten på reopptaket av serotonin (5-HT).

Klinisk effekt og sikkerhet

Toleranse overfor den hemmende effekten på 5-HT-opptaket induseres ikke av langvarig behandling med citalopram. Citalopram har ubetydelig eller ingen effekt på opptaket av noradrenalin (NA), dopamin (DA) og gammaaminosmørsyre (GABA).

Citalopram viser ingen, eller svært liten, affinitet overfor serotonerge reseptorer 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminerge reseptorer D₁ og D₂, alfa₁-, alfa₂-reseptorer, beta-adrenoseptorer, histamin H₁-reseptorer og kolinerge (muskarine) reseptorer.

I en dobbeltblind placebokontrollert EKG-studie på friske forsøkspersoner, var endringen fra baseline i QTc (Fridericia-korreksjon) 7,5 (90 % KI 5,9-9,1) msek ved doseringen 20 mg/dag og 16,7 (90 % KI 15,0-18,4) msek ved doseringen 60 mg/dag (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 og 4.9).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Citalopram er en racemat hvor S-enantiomeren antas å være ansvarlig for den farmakodynamiske effekten. De farmakokinetiske dataene er basert på racematen.

Absorpsjon

Citalopram absorberes nesten fullstendig og uavhengig av matinntak. Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter ca. 4 (1-6) timer etter administrering. Peroral biotilgjengelighet er ca. 80 %.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d) er ca. 14 (12-17) l/kg. Plasmaproteinbindingsgraden er ca. 80 % for citalopram og dets hovedmetabolitter.

Biotransformasjon

Citalopram metaboliseres til demetylcitalopram, didemetylcitalopram, citalopram-N-oksidi og det deaminerte propionsyrederivatet. Hovedmetabolittene til citalopram, demetylcitalopram og didemetylcitalopram, er begge SSRI. De har svakere effekt og er mer ikke-selektive enn citalopram. De antas ikke å medvirke til den antidepressive effekten av citalopram.

Eliminasjon

Halveringstiden ($T_{1/2\beta}$) er ca. 36 timer (28-42 timer), og systemisk plasmaclearance (Cl_s) er ca. 0,3-0,4 l/min. Citalopram utskilles hovedsakelig via leveren (85 %), resten via nyrene (15 %). 12(-23) % av daglig dose utskilles uomodnet i urinen. Metabolsk clearance er ca. 0,3 l/min og renal clearance er ca. 0,05-0,08 l/min.

Kinetikken er lineær. Plasmakonsentrasjoner ved steady-state nås etter 1-2 uker og varierer veldig fra individ til individ (opptil 4 ganger). Det er ikke noe tydelig forhold mellom citaloprams plasmanivåer og den terapeutiske responsen eller bivirkninger.

Eldre pasienter (> 65 år)

Det er funnet lengre halveringstider og redusert clearance hos eldre pasienter på grunn av nedsatt metabolisme. Systemisk eksponering (AUC) er ca. 50 % høyere hos eldre sammenlignet med unge, friske frivillige (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Citalopram utskilles saktere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Halveringstiden til citalopram er ved gitt dose ca. dobbelt så lang og steady state-konsentrasjonene ca. dobbelt så høye sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Lengre halveringstid og en liten økning i citaloprameksponeringen er observert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} 10-53 ml/min). Plasmakonsentrasjonen til metabolittene kan være økt, men dette er ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.2).

Polymorfisme

Pasienter med redusert metabolisme via CYP2C19 er observert å ha dobbelt så høye plasmakonsentrasjoner av escitalopram sammenlignet med de som har normal metabolisme. Ingen

relevante endringer i eksponeringen ble observert hos dårlige metaboliserere med hensyn til CYP2D6 (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Fosfolipidose ble observert i flere organer hos rotte etter gjentatte doseringer. Denne reversible effekten er kjent for flere lipofile aminer og er ikke relatert til morfologiske eller funksjonelle effekter. Den kliniske betydningen er ikke klarlagt.

Embryotoksiske studier hos rotter viste skjelettforandringer ved høye, maternelt toksiske doser. Effektene kan være relatert til den farmakologiske aktiviteten til citalopram, eller de kan være en indirekte konsekvens av maternell toksisitet. Peri- og postnatale studier har vist redusert overlevelse hos avkom i løpet av dieperioden. Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. I dyrestudier har citalopram ført til redusert fertilitets- og drektighetsindeks, redusert antall implanteringer og unormale spermier ved eksponeringsnivåer tilstrekkelig over human eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Maisstivelse

Laktosemonohydrat

Kopovidon

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose

Makrogol

Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blister: 4 år.

Boks: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/AL-blisterpakninger

28 tabletter (2 x 14 tabletter), 98 tabletter (7 x 14 tabletter). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

HDPE- plastboks:

Citalopram Orion 10 mg tabletter, filmdrasjerte: 30, 100 og 1000 tabletter

Citalopram Orion 20 mg tabletter, filmdrasjerte: 30, 56, 100, 250 og 1000 tabletter

Citalopram Orion 40 mg tabletter, filmdrasjerte: 30, 56, 100 og 500 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Citalopram Orion 10 mg: 06-4251

Citalopram Orion 20 mg: 06-4252

Citalopram Orion 40 mg: 06-4253

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12 mars 2011

Dato for siste fornyelse: 24 februar 2011

10. OPPDATERINGSDATO

11.02.2021