

1. LEGEMIDLETS NAVN

Citalopram Sandoz 10 mg filmdrasjerte tabletter
Citalopram Sandoz 20 mg filmdrasjerte tabletter
Citalopram Sandoz 40 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Citalopram Sandoz 10 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg citalopram (som hydrobromid).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10,93 mg laktose (som monohydrat).

Citalopram Sandoz 20 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg citalopram (som hydrobromid).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 21,85 mg laktose (som monohydrat).

Citalopram Sandoz 40 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 40 mg citalopram (som hydrobromid).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 43,7 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Citalopram Sandoz 10 mg filmdrasjerte tabletter:

Hvit, rund, filmdrasjert tablett uten delestrek.

Citalopram Sandoz 20 mg filmdrasjerte tabletter:

Hvit, avlang, bikonveks, filmdrasjert tablett med delestrek på den ene siden og merket C20. Tabletten kan deles i like deler.

Citalopram Sandoz 40 mg filmdrasjerte tabletter:

Hvit, avlang, bikonveks, filmdrasjert tablett med delestrek på den ene siden og merket C40. Tabletten kan deles i like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av alvorlige depressive episoder.

Behandling av panikkanfall med eller uten agorafobi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Citalopram bør gis som en enkel oral dose, enten om morgenen eller om kvelden. Tabletten kan tas med eller uten mat, men med væske.

Voksne:**- Behandling av alvorlige depressive episoder**

Citalopram bør administreres som en enkelt peroral dose på 20 mg daglig.

Dosen kan økes til maksimalt 40 mg daglig, avhengig av individuell respons. En antidepressiv effekt kan ikke forventes før minst 2 uker etter behandlingens oppstart. Behandlingen skal fortsette inntil pasienten har vært symptomfri i 4-6 måneder for å gi en adekvat beskyttelse mot tilbakefall.

- Behandling av panikkanfall

En enkelt peroral dose på 10 mg anbefales i den første uken før dosen økes til 20 mg daglig. Dosen kan økes til maksimalt 40 mg daglig, avhengig av individuell respons. Dette er for å unngå paradoksale reaksjoner (dvs. panikk, angst) (se pkt.4.4).

De første terapeutiske effektene kommer vanligvis etter 2 – 4 uker. Dosen kan økes ytterligere til 60 mg daglig avhengig av pasientens individuelle respons. Det kan ta opptil 3 måneder å oppnå full terapeutisk respons. Det kan være nødvendig å fortsette behandlingen i flere måneder. Dokumentasjon fra kliniske studier utover 6 måneder er ikke tilstrekkelig.

Eldre:**- Behandling av alvorlige depressive episoder:**

For eldre pasienter bør dosen reduseres til halvparten av anbefalt dose, f.eks. 10-20 mg daglig.

Anbefalt maksimal dose for eldre pasienter er 20 mg daglig.

Pediatrisk populasjon:

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

Nedsatt leverfunksjon:

Anbefalt startdose i de to første behandlingsukene er 10 mg daglig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Dosen kan økes til maksimalt 20 mg daglig, avhengig av individuell respons. Det tilrås forsiktighet og ekstra nøyaktig dosetitrering hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Disse pasientene bør følges klinisk.

Nedsatt nyrefunksjon:

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nyresvikt. Bruk av citalopram til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mindre enn 20 ml/min) er ikke anbefalt da det ikke foreligger informasjon om bruk til disse pasientene.

Langsomme omsettere med hensyn til CYP2C19:

En startdose på 10 mg daglig de første to behandlingsukene anbefales for pasienter som er kjent som dårlige metaboliserere med hensyn til CYP2C19. Dosen kan økes til maksimalt 20 mg daglig, avhengig av individuell respons (se pkt. 5.2).

For de forskjellige doseregimene bør passende styrker foreskrives.

Seponeringssymptomer sett ved avbrutt behandling med citalopram

Brå seponering bør unngås. Når behandling med citalopram skal avsluttes bør dosen reduseres gradvis over en periode på minst én til to uker for å redusere risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Dersom det oppstår ikke-tolererbare symptomer etter dosereduksjon eller ved avbrutt behandling, må det overveies å gå tilbake til den siste ordinerte dosen. Deretter kan legen redusere dosen, men mere gradvis.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

MAO-hemmere (monoaminoksydasehemmere)

I noen tilfeller har det oppstått symptomer som ligner serotonergt syndrom.

Citalopram bør ikke gis til pasienter som behandles med MAO-hemmere, deriblant selegilin i daglige doser som overskrider 10 mg/døgn.

Citalopram bør ikke gis de første fjorten dagene etter seponering av en irreversibel MAO-hemmer. Når det gjelder reversible MAO-hemmere, vises det til tidsperioden som er angitt i forskrivningsteksten for den aktuelle MAO-hemmeren.

Behandling med MAO-hemmere bør ikke igangsettes de første syv dagene etter seponering av citalopram (se pkt. 4.5).

Citalopram er kontraindisert i kombinasjon med lineozid såfremt det ikke finnes tilgjengelig utstyr for nøye observasjon og overvåking av blodtrykk (se pkt. 4.5).

Citalopram er kontraindisert hos pasienter med kjent QT-forlengelse eller medfødt langt QT-syndrom. Citalopram er kontraindisert sammen med andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet (se pkt 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Eldre pasienter

Forsiktighet bør utvises ved behandling av eldre pasienter (se pkt 4.2).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon samt langsomme omsettere av CYP2C19 (se pkt 4.2).

Bruk til barn og unge under 18 år

Citalopram bør ikke brukes ved behandling av barn og unge under 18 år. Selvmordsrelatert atferd (selvmordsforsøk og selvmordstanker) og fiendtlighet (hovedsakelig aggresjon, opposisjonell adferd og sinne) ble i kliniske tester observert oftere blant barn og unge som ble behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebogruppen.

Hvis man på bakgrunn av klinisk vurdering likevel velger å behandle, må pasienten følges nøye med tanke på selvmordsrelaterte symptomer. Data vedrørende langtidssikkerhet med tanke på vekst, modning og kognitiv- og adferdsutvikling hos barn og unge mangler.

Paradoksangst

Noen pasienter med panikkklidelse kan oppleve forsterkede angstsymptomer i begynnelsen av behandlingen med antidepressiva. Denne paradoksale reaksjonen avtar vanligvis i løpet av de første par ukene av begynnelsen av behandlingen. Det anbefales en lav startdose for å redusere risikoen for en paradoksangsteffekt (se pkt. 4.2).

Hyponatremi

Hyponatremi, sannsynligvis på grunn av ufullstendig utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH), er rapportert som en sjelden bivirkning ved bruk av SSRI-er og reverseres vanligvis ved avslutning av behandling. Eldre kvinnelige pasienter synes å være utsatt for særlig stor risiko.

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.

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 Sandoz forskrives for, kan også være assosiert med en øket risiko for selvmordsrelaterte hendelser. Disse lidelsene kan dessuten opptre i forbindelse med

depresjon. Det bør derfor tas 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 suicidal adferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år.

Behandling 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.

Akatisi/psykomotorisk rastløshet

Bruk av SSRI-er/SNRI-er 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.

Mani

Hos pasienter med manisk-depressiv sykdom kan det forekomme en endring mot den maniske fasen. Hvis pasienten går inn i den maniske fasen, bør citalopram seponeres.

Seponeringssymptomer sett ved avbrutt behandling med SSRI-er

Seponeringssymptomer er vanlig ved avbrutt behandling, spesielt hvis dette skjer brått (se pkt. 4.8). I en klinisk studie av citalopram for forebygging av tilbakefall, ble bivirkninger etter seponering av aktiv behandling sett hos 40 % av pasientene mot 20 % av pasientene som fortsatte med citalopram.

Risikoen for seponeringssymptomer kan være avhengig av flere faktorer inkludert varighet av behandlingen, dosering og hvor raskt dosereduksjonen foretas. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi), søvnforstyrrelser (inkludert insomnia og intense drømmer), opphisselse eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, forvirring, svetting, hodepine, diaré, palpitasjoner, emosjonell ustabilitet, irritabilitet og synsforstyrrelser er de vanligst rapporterte reaksjonene. Generelt er disse symptomene milde til moderate, men hos noen pasienter kan de bli intense. De opptrer 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 det hos noen pasienter kan være langvarig (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”).

Diabetes

Hos pasienter med diabetes kan behandling med SSRI endre glykemisk kontroll. Det kan være nødvendig å endre dosering av insulin og/eller orale antidiabetika.

Kramper

Det er en potensiell risiko for kramper med antidepressiva. Citalopram bør seponeres hos alle pasienter som får kramper. Behandling med Citalopram bør unngås hos pasienter med ustabil epilepsi, og pasienter med kontrollert epilepsi bør være under nøye kontroll. Behandlingen med Citalopram skal avsluttes hvis det er økning i hyppigheten av epilepsianfall.

ECT (behandling med elektrosjokk)

Det er begrenset klinisk erfaring med samtidig bruk av SSRI-er og behandling med ECT, man bør derfor være forsiktig.

Citalopram bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har hatt mani/hypomani. Citalopram bør avsluttes hos enhver pasient som går inn i en manisk fase.

Blødning

Det er rapportert forlenget blødningstid og/eller blødningsabnormiteter som ekkymose, gynekologiske blødninger, gastrointestinale blødninger og andre blødninger i hud eller slimhinne med SSRI (se pkt. 4.8). Forsiktighet anbefales hos pasienter som behandles med SSRI, spesielt ved samtidig bruk av virkestoffer som har effekt på platefunksjon eller andre virkestoffer som kan øke risikoen for blødninger såvel som hos pasienter som har hatt blødningsforstyrrelser (se pkt. 4.5). SSRIer/SNRIer kan øke risikoen for postpartumblødning (se punkter 4.6, 4.8).

Serotonergt syndrom

I sjeldne tilfeller er serotonergt syndrom rapportert hos pasienter som bruker SSRIer. En kombinasjon av symptomer, slik som opphisselse, skjelving, muskelrykninger og hypertermi kan indikere utviklingen av denne tilstanden. Behandlingen med citalopram bør straks avsluttes og symptomatisk behandling startes.

Serotonerge legemidler

Citalopram bør ikke brukes samtidig med legemidler som har serotonerg effekt, som triptaner (inkludert sumatriptan og oksitriptan), opioider (inkludert tramadol og buprenorfin) og tryptofan på grunn av risikoen for serotonergt syndrom.

Psykose

Behandling av psykotiske pasienter med depressive episoder kan forsterke psykotiske symptomer.

Johannesurt

Bivirkninger kan bli vanligere ved samtidig bruk av citalopram og urtemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*). Citalopram og johannesurtpreparater bør derfor ikke brukes samtidig (se pkt. 4.5).

Forlenget QT-intervall

Det er funnet at citalopram forårsaker en doseavhengig forlengelse av QT-intervallet. Tilfeller av QT-forlengelse og ventrikulær arytmi, inkludert torsade de pointes, er rapportert i tiden etter markedsføring, hovedsakelig hos kvinnelige pasienter med hypokalemi eller med tidligere QT-forlengelse eller andre hjertesykdommer (se pkt. 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 og 5.1).

Det må utvises forsiktighet hos pasienter med betydelig bradykardi eller hos pasienter med nylig akutt myokardinfarkt eller ikke-kompensert hjertesvikt.

Elektrolyttforstyrrelser som hypokalemi og hypomagnesemi øker risikoen for maligne arytmier og skal korrigeres før behandling med citalopram innledes.

Hvis pasienter med stabil hjertesykdom skal behandles, bør det vurderes en EKG-undersøkelse før behandlingen innledes.

Hvis det forekommer tegn på arytmi under behandling med citalopram, skal behandlingen avbrytes og et EKG skal utføres.

Trangvinklet glaukom

SSRI-er, deriblant citalopram, kan ha en effekt på pupillstørrelse og medføre mydriasis. Denne mydriatiske effekten kan gjøre øyevinkelen trangere og føre til økt intraokulært trykk og trangvinklet glaukom, spesielt hos predisponerte pasienter. Citalopram må derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med trangvinklet glaukom eller glaukom i historikken.

Citalopram Sandoz 10/20/40 mg filmdrasjerte tabletter inneholder laktose og natrium

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

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

Kontraindiserte kombinasjoner

MAO-hemmere

Samtidig bruk av citalopram og MAO-hemmere kan resultere i alvorlige bivirkninger, inkludert serotonergt syndrom (se pkt 4.3).

Alvorlige reaksjoner og noen ganger med døden til følge, er rapportert hos pasienter som er behandlet med SSRI i kombinasjon med monoaminoksidasehemmere (MAOH), inkludert den irreversible MAO-hemmeren selegilin og den reversible MAO-hemmeren (RIMA) moklobemid, samt hos pasienter som nylig har avsluttet behandlingen med SSRI og begynt behandlingen med en MAO-hemmer.

I noen tilfeller har det oppstått symptomer som ligner serotonergt syndrom. Symptomer på en aktiv legemiddelinteraksjon med en MAO-hemmer omfatter: hypertermi, rigiditet, tremor, myoklonus, autonom ustabilitet kan være forbundet med raske svingninger i vitale verdier, endring av mental tilstand som forvirring, irritabilitet og ekstrem agitasjon, som kan føre til delirium og koma (se pkt. 4.3).

Forlengelse av QT-intervallet

Farmakokinetiske og farmakodynamiske studier mellom citalopram og andre legemidler som forlenger QT-intervallet, er ikke utført. Det kan ikke utelukkes en additiv effekt av citalopram og disse legemidlene. Derfor er samtidig administrasjon av citalopram og legemidler som forlenger QT-intervallet, slik som klasse IA og III antiarytmika, antipsykotika (f.eks. fenotiazinderivater, pimozid, haloperidol), trisykliske antidepressiva, visse antimikrobielle midler (f.eks. sparfloksasin, moksifloksacin, erytromycin IV, pentamidin, antimalariamidler, særlig halofantrin), visse antihistaminer (astemizol, mizolastin), kontraindisert.

Pimozid

Samtidig administrasjon av en enkeltdose med 2 mg pimozid til friske frivillige som ble behandlet med rasemisk citalopram 40 mg/dag i 11 dager, forårsaket bare en økning i AUC og C_{max} for pimozid selv om dette ikke var konsistent gjennom hele studien. Samtidig administrasjon av pimozid og citalopram resulterte i en gjennomsnittlig økning i QTc-intervallet på ca. 10 msek. Siden interaksjonen ble registrert ved en lav dose pimozid, er samtidig administrasjon av citalopram og pimozid kontraindisert.

Kombinasjoner som krever forsiktighet i bruk

Selegilin (selektiv MAO-B-hemmer)

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

Serotonerge legemidler

Litium og tryptofan

I kliniske studier er det ikke funnet noen farmakodynamiske interaksjoner når citalopram er gitt samtidig med litium. Økt serotonerg effekt er imidlertid rapportert når SSRI er gitt samtidig med

litium eller tryptofan. Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av citalopram og disse legemidlene. Rutinemessig kontroll av litiumnivåer bør fortsette som normalt.

Samtidig administrasjon med serotonerge legemidler f.eks. opioider (inkludert tramadol og buprenorfin) og triptaner (inkludert sumatriptan og oksitriptan) kan føre til økninger av 5-HT-medierte effekter. Inntil ytterligere informasjon foreligger, er samtidig bruk av citalopram og 5-HT-agonister, som sumatriptan og andre triptaner, ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Johannesurt

Dynamiske interaksjoner mellom SSRI-er og urtemedisinen johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan forekomme, og det kan føre til en økning av bivirkninger (se pkt. 4.4). Farmakokinetiske interaksjoner er ikke undersøkt.

Blødning

Forsiktighet må utvises hos pasienter som samtidig behandles med antikoagulantia, legemidler som påvirker blodplatefunksjonen slik som NSAID-er, acetylsalisylsyre, dipyridamol og tiklopidin eller andre legemidler (f.eks. atypiske antipsykotika) som kan øke risikoen for blødninger (se pkt. 4.4).

ECT (behandling med elektrosjokk)

Det finnes ingen kliniske studier som fastslår risikoen eller fordelene med kombinert bruk av behandling med elektrosjokk (ECT) og citalopram (se pkt. 4.4).

Alkohol

Ingen farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaksjoner er vist mellom citalopram og alkohol. Men kombinasjonen av citalopram og alkohol er ikke anbefalt.

Legemidler som induserer hypokalemi/hypomagnesemi

Det skal utvises forsiktighet ved samtidig bruk av andre legemidler som induserer hypokalemi/hypomagnesemi da disse tilstandene øker risikoen for maligne arytmier (se pkt. 4.4).

Legemidler som senker krampeterskelen

SSRI-er kan senke krampeterskelen. Det tilrås forsiktighet ved samtidig bruk av andre legemidler som kan senke krampeterskelen (f.eks. antidepressiva [SSRI-er], neuroleptika [butyrofenoner, tioxantener], meflokin, bupropion og tramadol).

Farmakokinetiske interaksjoner

Biotransformasjon av citalopram til demetylcitalopram medieres via CYP2C19- (ca. 38 %), CYP3A4- (ca. 31 %) og CYP2D6- (ca. 31 %) isozymene i cytokromsystemet P450.

I og med at citalopram metaboliseres av mer enn ett CYP-isozym, innebærer det at hemming av biotransformasjonen er mindre sannsynlig da hemming av ett enzym kan kompenseres av et annet. Derfor er det svært liten sannsynlighet for at samtidig administrasjon av citalopram med andre legemidler i klinisk praksis vil gi farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner.

Mat

Absorpsjonen og andre farmakokinetiske egenskaper for citalopram er ikke rapportert å bli påvirket av mat.

Påvirkning fra andre legemidler på farmakokinetikken av citalopram

Samtidig administrasjon av ketokonazol (en potent CYP3A4-hemmer) forandret ikke farmakokinetikken av citalopram.

En farmakokinetisk interaksjonsstudie av litium og citalopram avdekket ingen farmakokinetiske interaksjoner (se også ovenfor).

Cimetidin

Cimetidin (potent CYP2D6-, 3A4- og 1A2-hemmer) forårsaket en moderat økning i gjennomsnittlige steady state-nivåer av citalopram. Forsiktighet tilrådes ved samtidig administrasjon av citalopram og cimetidin. Dosejustering kan være nødvendig.

Omeprazol og andre CYP2C19-hemmere

Samtidig administrasjon av escitalopram (den aktive enantiomeren av citalopram) med omeprazol 30 mg én gang daglig (en CYP2C19-hemmer) resulterte i moderat (ca. 50 %) økning i plasmakonsentrasjonene av escitalopram. Derfor skal det utvises forsiktighet når citalopram brukes samtidig med CYP2C19-hemmere (f.eks. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) eller cimetidin. Det kan være nødvendig med en dosereduksjon av citalopram basert på overvåking av bivirkninger under samtidig behandling.

Metoprolol

Det bør utvises forsiktighet når citalopram blir administrert samtidig med legemidler som hovedsakelig metaboliseres av dette enzymet og som har et smalt terapeutisk vindu, f.eks. flekainid, propafenon og metoprolol (når det blir brukt ved hjertesvikt), eller visse CNS-aktive legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP2D6, f.eks. antidepressiva som desipramin, klomipramin og nortriptylin, eller antipsykotika som risperidon, tioridazin og haloperidol. Dosejustering kan være nødvendig. Samtidig administrering med metoprolol resulterte i dobbelt så høyt plasmanivå av metoprolol, men ga ikke statistisk signifikant økt effekt av metoprolol på blodtrykk og hjerterytme.

Effekter av citalopram på andre legemidler

En farmakokinetisk/farmakodynamisk interaksjonsstudie av samtidig administrasjon av citalopram og metoprolol (et CYP2D6-substrat) viste en fordobling av konsentrasjonen av metoprolol, men ingen statistisk signifikant økning i blodtrykk og hjerterefrekvens hos friske frivillige. Det tilrådes å utvise forsiktighet ved samtidig bruk av metoprolol og citalopram. Dosejustering kan være nødvendig

Citalopram og demetylcitalopram hemmer CYP2C9, CYP2E1 og CYP3A4 i neglisjerbar grad og er svake hemmere av CYP1A2, CYP2C19 og CYP2D6 sammenlignet med andre SSRI-er som er kjent som betydelige hemmere.

Levomepromazin, digoksin, karbamazepin

Ingen eller bare meget små forandringer uten klinisk betydning ble observert når citalopram ble gitt sammen med CYP1A2-substrater (klozapin og teofyllin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramin og mefenytin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin, risperidon) og CYP3A4 (warfarin, karbamazepin (og dets metabolitt karbamazepinoksid) og trazolam).

Det ble ikke observert noen farmakokinetiske interaksjoner mellom citalopram og levomepromazin eller digoksin (hvilket indikerer at citalopram verken inducerer eller hemmer P-glykoprotein).

Desipramin, imipramin

I en farmakokinetisk studie ble det ikke vist noen effekt på hverken citalopram- eller imipraminnivå, selv om nivået av desipramin, hovedmetabolitten av imipramin, ble økt. Når desipramin blir kombinert med citalopram, er det observert økt plasmakonsentrasjon av desipramin. Det kan være nødvendig å redusere desipramindosen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Publiserte data for gravide kvinner (mer enn 2500 utfall etter eksponering) indikerer ingen misdannelser forårsaket av føto-/neonatal toksisitet. Citalopram bør imidlertid ikke anvendes under graviditet, bortsett fra når det er klart nødvendig og etter nøye vurdering av nytte/risiko.

Nyfødte bør observeres dersom moren har brukt citalopram i siste delen av svangerskapet, særlig siste 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 antyder at bruken av SSRI-er i svangerskapet, særlig sent i svangerskapet, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Observert risiko var omtrent 5 tilfeller pr. 1000 graviditeter. I hele befolkningen forekommer 1 til 2 tilfeller av PPHN pr. 1000 graviditeter.

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

Amming:

Citalopram utskilles i morsmelk. Det antas at det ammede barnet vil innta ca. 5 % av den vektrelaterte dosen moren inntar (i mg/kg). Det er observert ingen eller få hendelser hos spedbarn. Tilgjengelig informasjon er imidlertid utilstrekkelig for vurdering av risiko. Forsiktighet anbefales.

Fertilitet:

Data fra dyr har vist at citalopram kan påvirke sædkvaliteten (se pkt. 5.3). Kasusrapporter har vist at noen SSRI-ers effekt på menns sædkvalitet er reversibel. Så langt er det ikke rapportert påvirkning på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Citalopram har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Psykoaktive legemidler kan redusere dømmekraften og reaksjonsevnen ved en krisesituasjon. Pasienter bør informeres om dette og advares om at evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner vil kunne påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene som er observert etter inntak av citalopram, er generelt milde og forbigående. De er mest vanlige i den første eller andre uken av behandlingen og vil normalt avta etter hvert. Bivirkningene presenteres i henhold til MedDRA-termer og frekvenskonvensjon.

For følgende bivirkninger er dose-respons påvist: Økt svetting, munntørrehet, insomni, søvnløshet, diaré, kvalme og tretthet.

Tabellen viser prosentandelen av bivirkninger som er forbundet med SSRI-er og/eller citalopram slik de er observert hos enten > 1 % av pasientene i dobbeltblinde, placebokontrollerte studier eller i tiden etter markedsføring. Frekvens defineres slik: 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)

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon

Endokrine sykdommer	Sjeldne	Hypersekresjon av vasopressin (Schwartz-Bartters syndrom/SIADH)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Redusert appetitt, vekttap
	Mindre vanlige	Vektøkning, økt appetitt
	Sjeldne	Hyponatremi
	Ikke kjent	Hypokalemi
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Agitasjon, nervøsitet, nedsatt libido, unormal orgasme (kvinner), angst, forvirringstilstand, apati, svekket konsentrasjon, unormale drømmer, hukommelsestap
	Mindre vanlige	Aggresjon, depersonalisering, hallusinasjoner, mani, eufori, økt libido
	Ikke kjent	Panikkanfall, bruksisme, rastløshet, selvmordsforestillinger og selvmordsatferd ¹
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Letargi (søvntrang), insomni, hodepine, somnolens
	Vanlige	Parestesier, tremor, søvnforstyrrelser, migrene, konsentrasjonsforstyrrelser, svimmelhet
	Mindre vanlige	Besvimelse, synkope
	Sjeldne	Epileptiske anfall (grand mal), dyskinesi, psykomotorisk smaksforstyrrelser
	Ikke kjent	Serotonergt syndrom, akatisi, bevegelsesforstyrrelser, epileptiske anfall, ekstrapyramidale forstyrrelser, kramper
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Mydriasis
	Ikke kjent	Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer		Palpitasjoner, bradykardi, takykardi
	Mindre vanlige	
	Ikke kjent	Ventrikulær arytmi (inkludert torsade de pointes), QT-forlengelse på EKG
Karsykdommer	Sjeldne	Blødning
	Ikke kjent	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Gjesping, rhinitt, sinusitt
	Mindre vanlige	Dyspné
	Sjeldne	Hoste

	Ikke kjent	Epistakse
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Munntørrehet, kvalme
	Vanlige	Diaré, oppkast, dyspepsi, abdominale smerter, flatulens, økt spyttsekresjon, konstipasjon
	Ikke kjent	Gastrointestinal blødning (inkludert rektal blødning)
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Hepatitt
	Ikke kjent	Unormal leverfunksjonstest, pankreatitt
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Økt svetting
	Vanlige	Pruritus
	Mindre vanlige	Urticaria, alopesi, purpura, fotosensitivitetsreaksjon, utslett
	Ikke kjent	Angioødem, ekkymose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi, artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Polyuri, miksjonsforstyrrelser
	Mindre vanlige	Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Impotens, ejakulasjonsforstyrrelser, ejakulasjonssvikt, dysmenoré
	Mindre vanlige	Kvinner: Menoragi
	Ikke kjent	Kvinner: Metroragi Menn: Priapisme, Galaktoré Hyperprolaktinemi Postpartumblødning ²
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni
	Vanlige	Tretthet, pyreksi
	Mindre vanlige	Ødem, malaise

¹ Det er rapportert tilfeller av selvmordsforestillinger og selvmordsatferd under citaloprambehandling eller rett etter seponering av behandling (se pkt 4.4).

² Denne bivirkningen har blitt rapportert for den terapeutiske klassen SSRIer/SNRIer (se punkter 4.4, 4.6).

Benfrakturer

Epidemiologiske studier, i hovedsak utført med pasienter over 50 år, viser en økt risiko for beinbrudd hos pasienter som bruker SSRI-er og TCA-er. Mekanismen som fører til denne risikoen er ukjent.

QT-forlengelse

Tilfeller av QT-forlengelse og ventrikulær arytmi, inkludert torsade de pointes, er rapportert i tiden etter markedsføring, hovedsakelig hos kvinnelige pasienter med hypokalemi eller med tidligere QT-forlengelse eller andre hjertesykdommer (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 og 5.1).

Seponeringssymptomer sett ved avbrutt SSRI behandling

Avbrutt behandling med citalopram (spesielt når dette skjer brått) fører vanligvis til seponeringssymptomer. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi), søvnforstyrrelser (inkludert insomnia og intense drømmer), opphisselse eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, forvirring, svette, hodepine, diaré, palpitasjoner, emosjonell ustabilitet, irritabilitet og synsforstyrrelser er de vanligst rapporterte reaksjonene. Generelt er disse symptomene milde til moderate men hos noen pasienter kan de bli intense 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).

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

Toksitet

Omfattende kliniske data på overdosering med citalopram er begrenset, og mange tilfeller omfatter samtidige overdosering av andre legemidler/alkohol. Fatale tilfeller av overdosering med citalopram er rapportert med bare citalopram. De fleste tilfellene av fatale tilfeller omfatter imidlertid overdosering med legemidler tatt samtidig.

Symptomer

Følgende symptomer er observert ved rapporterte overdoseringer med citalopram:

kramper, takykardi, søvnighet, forlengelse av QT-intervall, koma, oppkast, tremor, hypotensjon, hjertestans, kvalme, serotonergt syndrom, uro, bradykardi, svimmelhet, greinblokk, QRS-forlengelse, hypertensjon, mydriasis, torsade de pointes, stupor, svetting, cyanose, hyperventilering, atriearytmi, ventrikulær arytmi og rabdomyolyse. Dødelige tilfeller er rapportert.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk antidot til citalopram. Behandlingen bør være symptomatisk og støttende. Aktivt kull, osmotiske laksativer (slik som natriumsulfat) og magetømming bør vurderes. Ved nedsatt bevissthet bør pasienten intuberes. EKG og vitale funksjoner bør overvåkes.

Det tilrådes overvåking med EKG ved overdosering hos pasienter med kongestiv hjertesvikt/bradyarytmi, 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: Selektive serotoninreopptakshemmere.
ATC-kode: N06A B04.

Citalopram er et antidepressivum med kraftig og selektiv hemmende effekt på gjenopptak av 5-hydroksytryptamin (5-HT, serotonin).

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk effekt

Toleranse overfor citaloprams hemmende effekt på 5-HT gjenopptak forekommer ikke ved langvarig behandling.

Den antidepressive effekten skyldes trolig den spesifikke hemmingen av gjenopptak av serotonin i hjernens neuroner.

Citalopram har nærmest ingen effekt på neuronenes gjenopptak av noradrenalin, dopamin og gamma-aminosmørsyre. Citalopram viser meget liten eller ingen affinitet overfor kolinerge, histaminerge og diverse adrenerge, serotonerge og dopaminerge reseptorer.

Citalopram er et bicyklisk isobenzofuran-derivat som ikke er kjemisk beslektet med tricykliske og tetracykliske eller andre tilgjengelige antidepressiva. Citaloprams hovedmetabolitter er også selektive serotonin-reopptakshemmere, men i noe mindre grad. Metabolittene synes ikke å bidra til citaloprams antidepressive effekt.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle egenskaper til virkestoffet

Absorpsjon

Citalopram absorberes raskt etter peroral administrering: maksimal plasmakonsentrasjon nåes etter gjennomsnittlig 4 (1-7) timer. Absorpsjonen er uavhengig av matinntak. Biotilgjengelighet er ca 80 %.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 12-17 liter/kg. Plasmaproteinbinding av citalopram og metabolitter er under 80 %.

Biotransformasjon

Citalopram metaboliseres til demetylcitalopram, didemetylcitalopram, citalopram-N-oksidi og deaminert propionsyrederivat. Propionsyrederivatet er farmakologisk inaktivt. Demetylcitalopram, didemetylcitalopram og citalopram-N-oksidi er selektive serotonin-reopptakshemmere, men de er svakere enn morsubstansen.

Det viktigste metaboliseringsenzymet er CYP2C19. En viss innflytelse av CYP3A4 og CYP2D6 er mulig.

Eliminasjon

Plasmahalveringstiden er ca. 1½ døgn. Etter systemisk administrasjon er plasmaclearance ca. 0,3-0,4 liter/min. Etter oral administrasjon er plasmaclearance ca. 0,4 liter/min. Citalopram elimineres hovedsakelig via leveren (85 %), men også delvis (15 %) via nyrene. 12-23 % av administrert citalopram utskilles uforandret via urinen. Lever-clearance er ca. 0,3 liter/min. Nyre-clearance er 0,05-0,08 liter/min. Steady-state konsentrasjoner nåes etter 1-2 uker. Forholdet mellom administrert dose og plasmakonsentrasjonen ved steady state er lineært. Ved dosering på 40 mg/dag nås en gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon ved steady state på 300 nmol/liter. Det er ingen klar sammenheng mellom plasmakonsentrasjonen av citalopram og terapeutisk respons eller bivirkninger.

Karakteristikk relatert til forskjellige pasientgrupper

Lengre halveringstider og lavere clearance er sett hos eldre pasienter, hvilket skyldes nedsatt metabolisme.

Citalopram utskilles langsommere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Halveringstiden for citalopram i plasma er omtrent dobbelt så lang og plasmakonsentrasjonen ved steady state dobbelt så høy som ved normal leverfunksjon.

Citalopram utskilles langsommere ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, uten at dette gir særlig påvirkning på citaloprams farmakokinetikk. Det foreligger ingen data vedrørende behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <20 ml/min).

Polymorfisme

Når det gjelder CYP2C19, er det observert at langsomme omsettere har dobbelt så høye plasmakonsentrasjoner av escitalopram som raske omsettere. Ingen relevant endring av eksponering ble observert hos langsomme omsettere med hensyn til CYP2D6 (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell risiko for mennesker basert på data fra vanlige studier av sikkerhet, gentoksisitet og karsinogenitet. Fosfolipidose er observert i flere organer etter gjentatte doser til rotter. Denne effekten var reversibel ved avsluttet behandling. Akkumulasjon av fosfolipider er sett i langtidsstudier på dyr med mange kationamfofile legemidler. Den kliniske relevans av disse resultatene er ikke kjent.

Studier av reproduksjonstoksisitet hos rotter har vist skjelettabnormitet hos avkommet, men ikke økt forekomst av misdannelser. Disse effektene kan skyldes farmakologisk aktivitet eller en følge av toksisiteten hos moren. Peri- og postnatale studier har vist redusert overlevelse hos avkommet i ammeperioden. Den potensielle risiko hos mennesker er ikke kjent.

Data fra dyr har vist at citalopram induserer en reduksjon i fertilitetsindeks og graviditetsindeks, reduksjon av antall implanteringer og unormal sæd etter langt høyere eksponering enn eksponering hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose
Glyserol 85 %
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Laktosemonohydrat
Kopovidon
Natriumstivelseglykolat (type A)

Filmdrasjering:

Makrogol 6000
Hypromellose
Talkum
Titandioksid (fargestoff E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle forholdsregler vedrørende oppbevaring.

6.5 Emballasje (type og innhold)

De filmdrasjerte tablettene er pakket i PVDC/PVC/aluminium blistere eller pakket i HDPE beholdere og satt inn i en kartong.

Pakningsstørrelser:

Citalopram Sandoz 10 mg filmdrasjerte tabletter:

Blister: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 filmdrasjerte tabletter

Beholder: 100, 105, 250* filmdrasjerte tabletter

Citalopram Sandoz 20 mg filmdrasjerte tabletter:

Blister: 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 40, 49, 49x1, 50, 50x1, 56, 98, 100, 100x1, 250 filmdrasjerte tabletter

Beholder: 100, 105, 250* filmdrasjerte tabletter

Citalopram Sandoz 40 mg filmdrasjerte tabletter:

Blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 49, 49x1, 50, 56, 98, 100, 100x1 filmdrasjerte tabletter

Beholder: 100, 105, 250* filmdrasjerte tabletter

*Kun beregnet for dosedispensering og på sykehus.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Citalopram Sandoz 10 mg: 04-2675

Citalopram Sandoz 20 mg: 04-2676

Citalopram Sandoz 40 mg: 04-2678

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.10.2004

10. OPPDATERINGSDATO

14.02.2024