

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cipramil 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Cipramil 20 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cipramil 10 mg: Hver tablett inneholder 10 mg citalopram (som 12,49 mg citalopramhydrobromid)
Cipramil 20 mg: Hver tablett inneholder 20 mg citalopram (som 24,98 mg citalopramhydrobromid)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.
10 mg: runde, hvite tabletter merket med CL på en side.
20 mg: ovale, hvite tabletter med delestrek merket med C og N symmetrisk om delestreken.

20 mg tabletter kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Depresjon. Profylaktisk mot tilbakefall/gjentakelse av depresjon. Panikksyndrom med eller uten agorafobi. Tvangslidelse (OCD).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Cipramil tabletter tas som en enkel oral dose når som helst på dagen. Tablettene kan tas med eller uten mat, men med væske.

Voksne:

Behandling av depresjon:

Anbefalt dose er 20 mg pr. dag. Avhengig av individuell respons kan dosen økes til maksimalt 40 mg daglig.

Varighet av behandlingen:

Den antidepressive effekten sees vanligvis etter 2-4 uker. Behandlingen er symptomatisk, og vedlikeholdsbehandlingen bør fortsette i 6 måneder, eller så lenge som depresjonen erfaringsmessig ville ha vart uten behandling, for å forhindre tilbakefall. Hos pasienter med tilbakevendende (unipolare) depressive episoder kan behandlingen vare i flere år for å forebygge nye episoder.

Behandling av panikklidelse med eller uten agorafobi:

Initialt 10 mg daglig. Etter én uke økes dosen til 20 mg daglig. Avhengig av individuell respons kan dosen økes til maksimalt 40 mg daglig.

Varighet av behandlingen:

Maksimal effekt av citalopram ved behandling av panikklidelse nås etter ca. 3 måneder. Effekt er dokumentert ved vedlikeholdsbehandling i opptil 1 år.

Behandling av tvangslidelse (OCD):

Initialt 20 mg daglig. Avhengig av individuell respons kan dosen økes med 20 mg til maksimalt 40 mg daglig.

Varighet av behandlingen:

Ved behandling av tvangslidelse sees effekt etter 2-4 uker og effekten bedres ytterligere ved fortsatt behandling.

Eldre (> 65 år):

For eldre pasienter bør dosen reduseres til halvparten av anbefalt dose, 10-20 mg daglig. Hos eldre pasienter anbefales maksimalt 20 mg daglig.

Barn og ungdom (< 18 år):

Ikke anbefalt, da sikkerhet og effekt ikke er undersøkt tilstrekkelig for denne aldersgruppen (se pkt. 4.4).

Redusert nyrefunksjon:

Det er ikke nødvendig å endre dosen hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{CR} mindre enn 30 ml/min.) (se pkt. 5.2).

Redusert leverfunksjon:

En startdose på 10 mg daglig de første to behandlingsukene anbefales til pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Avhengig av individuell respons kan dosen økes til maksimalt 20 mg daglig. Forsiktighet og ekstra omhyggelig dosetitrering anbefales til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Seponeringssymptomer ved avslutning av behandling

Brå seponering bør unngås. Når behandlingen med citalopram avsluttes bør dosen gradvis reduseres over minst en til to uker for å redusere risikoen for seponeringsreaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8). Hvis det oppstår utålelige symptomer når dosen reduseres eller ved seponering av behandlingen bør det vurderes å gjenoppta behandlingen med tidligere forskrevet dose. Legen kan deretter fortsette med en mer gradvis reduksjon av dosen.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Monoaminoksidasehemmere

Noen tilfeller med symptomer som ligner serotonergt syndrom er rapportert.

Citalopram skal ikke gis til pasienter som bruker monoaminoksidasehemmere (MAOH) (inkludert selegilin) i daglige doser > 10 mg/dag.

Behandling med citalopram skal ikke gis før 14 dager etter avsluttet behandling med irreversible MAOH eller før det tidspunktet som er spesifisert i preparatomtalen for reversible MAOH (RIMA). Det bør gå minst 7 dager etter avsluttet citaloprambehandling før behandling med MAOH påbegynnes (se pkt. 4.5).

Citalopram er kontraindisert i kombinasjon med linezolid, med mindre behandlingen foregår under forhold og med tilgjengelig utstyr som muliggjør tett observasjon og monitorering av blodtrykk (se pkt. 4.5).

Citalopram er kontraindisert hos pasienter med kjent QT-forlengelse eller medfødt forlenget QT-syndrom.

Citalopram er kontraindisert ved samtidig administrering av andre legemidler som er kjent å forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling av eldre pasienter og pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon, se pkt. 4.2.

For SSRIs

Pasienter bør følges opp i initialfasen av behandlingen for å unngå uønskede effekter.

Bruk hos barn og ungdom under 18 år

Cipramil 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), er sett oftere i kliniske studier hos barn og ungdom behandlet med antidepressiva 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 til selvmordsrelaterte symptomer. I tillegg foreligger det ikke langtids sikkerhetsdata hos barn og unge med hensyn til vekst, modning samt kognitiv- og adferdsutvikling.

Paradoksal angst

Noen pasienter med panikkklidelse kan oppleve sterkere angstsymptomer i begynnelsen av behandlingen med antidepressiva. Denne paradoksale reaksjonen avtar vanligvis i løpet av de to første ukene. Lav startdose anbefales for å minske sannsynligheten for denne effekten (se pkt. 4.2).

Hyponatremi

Hyponatremi, muligens pga. utilstrekkelig produksjon av antidiuretisk hormon (SIADH), er rapportert som en sjelden bivirkning ved bruk av SSRIs og reverseres vanligvis ved seponering av behandlingen. Eldre kvinner ser ut til å ha en høyere risiko.

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 Cipramil 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 suicidal atferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år.

Legemiddelbehandling 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 atferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Akatisi/ psykomotorisk uro

Bruk av SSRIer/SNRIer er blitt forbundet med utvikling av akatisi, karakterisert som en subjektiv, ubehagelig eller plagsom rastløshet med behov for å bevege seg, slik at en ikke klarer å sitte eller stå stille. Dette vil som oftest kunne oppstå de første ukene av behandlingen. Hos pasienter som får slike symptomer kan det være ugunstig å øke dosen.

Mani

Hvis en manisk-depressiv pasient går in i manisk fase, bør citalopram seponeres.

Krampeanfall

Det er en potensiell risiko for krampeanfall ved bruk av antidepressive legemidler. Citalopram bør seponeres hos pasienter som utvikler krampeanfall. Citalopram bør unngås hos pasienter med ustabil epilepsi. Pasienter med kontrollert epilepsi bør følges nøye. Citalopram bør seponeres hvis hyppigheten av krampeanfall øker.

Diabetes

Hos pasienter med diabetes kan behandlingen med en SSRI gi endringer i glykemisk kontroll. Det kan være nødvendig å endre dosering av insulin og /eller orale antidiabetika.

Serotonergt syndrom

Sjeldne tilfeller av serotonergt syndrom er rapportert hos pasienter behandlet med SSRIer. En kombinasjon av symptomer som agitasjon, forvirring, tremor, myoklonus og hypertermi kan indikere utvikling av denne tilstanden. Behandling med citalopram må seponeres umiddelbart og symptomatisk behandling initieres.

Serotonerge legemidler

Citalopram bør ikke brukes samtidig med legemidler som har serotonerge effekter, som triptaner (inkludert sumatriptan og oksytriptan), opioider (inkludert tramadol) og tryptofan.

Blødninger

Det er rapportert om forlenget blødningstid og/eller unormale blødninger i huden, som ekkymose, gynekologiske blødninger, gastrointestinale blødninger og andre hud- og slimhinneblødninger ved behandling med SSRIer (se pkt. 4.8). SSRIer/SNRIer kan øke risikoen for postpartumblødning (se pkt. 4.6 og 4.8). Forsiktighet anbefales hos pasienter som behandles med SSRIer, spesielt ved samtidig bruk av virkestoffer som er kjent for å påvirke blodplatefunksjonen eller andre virkestoffer som kan øke risiko for blødninger, og hos pasienter med en historikk med blødningsforstyrrelser (se pkt. 4.5).

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av SSRIer og ECT, på grunn av begrenset klinisk erfaring.

Johannesurt

Uønskede effekter kan opptre oftere ved samtidig bruk av citalopram og naturlegemidler som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*). Citalopram og Johannesurt bør derfor ikke brukes samtidig (se pkt. 4.5).

Seponeringssymptomer

Seponeringssymptomer er vanlige når behandling avsluttes, særlig hvis behandlingen avsluttes brått (se pkt. 4.8). I en klinisk studie med citalopram der en så på tilbakefall er bivirkninger etter seponering av behandling sett hos ca. 40 % av pasientene mot 20 % av pasienter som fortsatte med citalopram.

Risiko for seponeringssymptomer kan være avhengig av flere faktorer, inkludert varighet, behandlingsdose og hvor raskt dosen reduseres. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkl. parestesier og følelse av elektriske støt), søvnforstyrrelser (inkl. søvnløshet og livlige drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, forvirring, svette, hodepine, diare, hjertebank,

svingende sinnssstemning, irritabilitet og synsforstyrrelser er de mest vanlig rapporterte reaksjonene. Vanligvis er disse symptomene milde til moderate, men hos noen pasienter kan de være mer intense.

Symptomene opptrer vanligvis de første dagene etter seponering, men det har i svært sjeldne tilfeller blitt rapportert slike symptomer hos pasienter som utilsiktet har glemt en dose. Vanligvis forsvinner disse symptomene innen 2 uker, men hos noen pasienter kan de vare lenger (2-3 måneder eller mer). Det anbefales derfor at behandlingen med citalopram gradvis seponeres over en periode på flere uker eller måneder etter pasientens behov (se "Seponeringssymptomer ved avslutning av behandling", pkt. 4.2).

Psykose

Behandling av psykotiske pasienter med depressive episoder kan forårsake økning i psykotiske symptomer.

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.

Forlengelse av QT-intervall

Økte nivåer av en av citaloprams metabolitter (didemetylcitalopram) kan i teorien forlenge QT-intervallet hos disponerte pasienter, pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom eller hos pasienter med hypokalemi/hypomagnesemi. EKG-overvåkning kan være tilrådelig i overdosetilfeller eller ved tilstander med endret metabolisme og økte maksimumsnivåer, for eksempel nedsatt leverfunksjon.

Citalopram kan forårsake en dose-avhengig forlengelse av QT-intervallet. Etter markedsføring har det vært rapportert tilfeller av QT-forlengelse og ventrikkelarytmier, inkludert torsades de pointes hovedsakelig hos kvinner, ved hypokalemi eller ved preeksisterende QT-forlengelse eller annen hjertesykdom (se pkt. 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 og 5.1).

Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med signifikant bradykardi, eller hos pasienter som nylig har hatt akutt hjerteinfarkt eller ukompensert hjertesvikt.

Elektrolyttforstyrrelser som hypokalemi eller hypomagnesemi øker risikoen for maligne arytmier og bør korrigeres før behandling med citalopram igangsettes.

Dersom pasienter med stabil hjertesykdom behandles, bør EKG vurderes før behandlingen påbegynnes.

Dersom det oppstår tegn til hjerterytmie under behandling med citalopram, bør behandlingen seponeres og EKG utføres.

Vinkelblokkglaukom

SSRIer, inkludert citalopram, kan ha effekt på pupillen og gi mydriasis. Denne mydriatiske effekten kan potensielt gi en smalere øyevinkel, noe som resulterer i økt intraokulært trykk og gi vinkelblokkglaukom, særlig hos predisponerte pasienter. Citalopram bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med vinkelblokkglaukom eller tidligere glaukom i anamnesen.

Hjelpetoffer

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Det er rapportert tilfeller av serotonergt syndrom med citalopram og moklobemid og buspiron.

Kontraindiserte kombinasjoner:

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

Tilfeller av alvorlige og av og til fatale reaksjoner er rapportert hos pasienter som har fått en SSRI i kombinasjon med en monoaminoksidasehemmer, inkludert den irreversible MAOH selegilin og de reversible MAOH linezolid og moklobemid, og hos pasienter som nylig har seponert en SSRI og påbegynt en MAOH.

Noen tilfeller lignet på serotonergt syndrom. Symptomer på en interaksjon med MAOH inkluderer: hypertermi, myoklonus, agitasjon og tremor.

QT-forlengelse

Det har ikke vært utført farmakokinetiske eller farmakodynamiske studier på citalopram i kombinasjon med andre legemidler som forlenger QT-intervallet. En additiv effekt av citalopram og disse legemidlene kan ikke utelukkes. Det er derfor kontraindisert å administrere citalopram samtidig med andre legemidler som forlenger QT-intervallet, slik som klasse IA og III antiarytmika, antipsykotika (f.eks. fentiazinderivater, pimozid, haloperidol), trisykliske antidepressiva, enkelte antibiotika (f.eks. sparfloksacin, moksifloksacin, erytromycin IV, pentamidin, antimalariamidler, særlig halofantrin), visse antihistaminer (astemizol, mizolastin) osv.

Pimozid

Samtidig administrering av en enkelt dose pimozid 2 mg til pasienter behandlet med racemisk citalopram 40 mg/dag i 11 dager ga en økt AUC og C_{max} for pimozid, selv om det ikke var entydig i hele studieperioden. Samtidig administrering av pimozid og citalopram resulterte i en gjennomsnittlig økning av QTc-intervallet med ca. 10 msek. Pga. interaksjonen som er sett med lav dose pimozid, er samtidig administrering av citalopram og pimozid kontraindisert.

Kombinasjoner som krever forsiktighet:

Selegilin (se også pkt. 4.3)

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

Serotonerge legemidler:

Litium, tryptofan

Det er ikke sett noen farmakodynamiske interaksjoner mellom litium og citalopram i kliniske studier. Økt serotonerg effekt er imidlertid rapportert når SSRIs 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.

Den serotonerge effekten av serotonerge legemidler som for eksempel opioider (inkludert tramadol) og triptaner (inkludert sumatriptan og oksytriptan) kan økes sammen med SSRIs. Inntil mer informasjon er tilgjengelig anbefales ikke kombinasjon av citalopram og 5HT-agonister, slik som sumatriptan og andre triptaner (se pkt. 4.4),

Prikkperikum/Johannesurt

Bivirkninger kan opptre oftere ved samtidig bruk av citalopram og naturlegemidler som inneholder Prikkperikum/Johannesurt (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.4). Farmakokinetiske interaksjoner er ikke undersøkt.

Blødninger

Det er rapportert hudblødninger som for eksempel ekkymose og purpura ved bruk av SSRIer. Forsiktighet anbefales hos pasienter som behandles samtidig med antikoagulantia, legemidler som påvirker blodplatefunksjonen, slik som ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er), acetylsalisylsyre, dipyridamol og tiklopidin eller andre legemidler (atypiske antipsykotika, fentiaziner, trisykliske antidepressiva) som kan øke risikoen for blødninger (se pkt. 4.4).

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Det foreligger ingen dokumentasjon på sikkerhet og effekt ved samtidig behandling med citalopram og ECT (se pkt. 4.4).

Legemidler som senker krampeanfalleterskelen

SSRIer kan senke krampeanfalleterskelen. Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av andre legemidler som senker krampeanfalleterskelen (f.eks. antidepressiva [trisykliske, SSRIer], nevroleptika [fentiaziner, tioksantener og butyrofenoner], meflokin, bupropion og tramadol).

Alkohol

Ingen farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaksjoner er sett mellom citalopram og alkohol, men kombinasjonen av citalopram og alkohol er ikke anbefalt.

Legemidler som gir hypokalemi/hypomagnesemi

Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av legemidler som gir hypokalemi/hypomagnesemi da disse tilstandene kan øke risikoen for alvorlige arytmier (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Biotransformasjonen av citalopram til demetylcitalopram medieres av cytokrom P450-systemets isoenzymer CYP2C19 (ca. 38 %), CYP3A4 (ca. 31 %) og CYP2D6 (ca. 31 %). Siden citalopram metaboliseres av mer enn en CYP er det ikke sannsynlig at biotransformasjonen påvirkes, fordi inhibering av et enzym kan bli kompensert av et annet. Det er lite sannsynlig at det oppstår farmakokinetiske interaksjoner ved samtidig administrering av citalopram i terapeutiske doser og andre legemidler.

Mat

Absorpsjon eller andre farmakokinetiske egenskaper av citalopram er ikke rapportert å være påvirket av mat.

Andre legemidlers effekt på citalopram

Samtidig administrasjon av ketokonazol (CYP3A4-hemmer) endret ikke farmakokinetikken for citalopram.

I en farmakokinetisk interaksjonsstudie av litium og citalopram er det ikke sett noen farmakokinetiske interaksjoner (se over).

Cimetidin

Cimetidin (en potent hemmer av CYP 2D6, 3A4 og 1A2), ga en svak økning i gjennomsnittlige citalopramnivåer ved «steady-state». Forsiktighet anbefales når citalopram administreres i kombinasjon med cimetidin. Dosejustering kan være nødvendig.

Omeprazol og andre CYP2C19-hemmere

Samtidig administrasjon av escitalopram (den aktive enantiomeren av citalopram) og omeprazol 30 mg daglig (en CYP2C19-hemmer) resulterte i moderat (omtrent 50 %) økning i plasmakonsentrasjonen av escitalopram.

Derfor bør det utvises forsiktighet ved samtidig bruk av CYP2C19-hemmere (for eksempel omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) eller cimetidin. En dosejustering kan være nødvendig.

Effekter av citalopram på andre legemidler

Escitalopram (den aktive enantiomeren av citalopram) er en hemmer av enzymet CYP2D6. Forsiktighet anbefales når citalopram administreres samtidig med legemidler som hovedsakelig metaboliseres av dette enzymet, og som har et smalt terapeutisk vindu, for eksempel flekaninid, propafenon og metoprolol (når det blir brukt ved hjertesvikt), eller legemidler med virkning på CNS som hovedsakelig metaboliseres av CYP2D6, for eksempel antidepressiva som desipramin, klomipramin og nortriptylin eller antipsykotika som risperidon, tioridazin og haloperidol. Det kan være nødvendig med dosejustering. Samtidig bruk av citalopram og metoprolol resulterte i dobling av plasmanivået av metoprolol. Ingen statistisk signifikant effekt på blodtrykk eller hjerterytme ble observert.

Citalopram og demetylcitalopram hemmer ubetydelig CYP2C9, CYP2E1 og CYP3A4, og er kun svake hemmere av CYP1A2, CYP2C19 og CYP2D6 sammenlignet med andre SSRIer som er kjent som betydelige hemmere av disse enzymene.

Levomepromazin, digoksin, karbamazepin:

Ingen påvirkning eller bare små endringer uten klinisk relevans var observert da citalopram ble gitt sammen med CYP1A2 substrater (klozapin og teofyllin), CYP 2C9 (warfarin), CYP 2C19 (imipramin og mefenytoin), CYP 2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin, risperidon) og CYP 3A4 (warfarin, karbamazepin (og metablitten karbamazepin epoksid) og triazolam).

Det ble ikke observert noen interaksjon mellom citalopram og levomepromazin, eller digoksin, (noe som indikerer at citalopram verken øker eller hemmer P-glykoprotein).

Desipramin, imipramin:

I en farmakokinetisk studie ble det ikke påvist noen effekt på verken citalopram- eller imipramin-nivåene selv om desipramin-nivået, som er den primære metabolitten av imipramin, var økt. Når desipramin kombineres med citalopram er det observert en økning av plasmakonsentrasjonen av desipramin. Det kan være nødvendig å redusere desipramin-dosen.

4.6 Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet:

Data fra et stort antall gravide kvinner (mer enn 2500 eksponerte graviditetsutfall) indikerer ingen økt risiko for misdannelser hos fosteret eller det nyfødte barnet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Citalopram skal bare brukes under graviditet dersom det er helt nødvendig, og etter nøye vurdering av nytte/risiko.

Nyfødte bør observeres hvis citalopram er brukt i senere stadier av svangerskapet, særlig i tredje trimester. Brå seponering bør unngås under svangerskapet.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte ved bruk av SSRIer/SNRIer sent i svangerskapet: pusteproblemer, cyanose, apné, krampeanfoll, ustabil temperatur, diévaner, oppkast, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, tremor, irritabilitet, døsighet, vedvarende gråt og søvnvaner. Disse symptomene kan enten være serotonerge effekter eller seponeringssymptomer. I de fleste tilfellene sees symptomene umiddelbart eller kort tid (mindre enn 24 timer) etter fødselen.

Epidemiologiske data kan tyde på at bruk av SSRIer under graviditet, særlig sent i svangerskapet, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Den observerte risikoen var anslagsvis 5 tilfeller per 1000 graviditeter. I den øvrige befolkningen er forekomsten 1 til 2 tilfeller av PPHN per 1000 graviditeter.

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

Amming:

Citalopram skilles ut i morsmelk i små mengder, og det er estimert at barn som ammes kan få i seg 5 % av morens vekstjusterte dose (i mg/kg). Det er mulig at barn som ammes kan påvirkes. Citalopram skal derfor ikke brukes under amming.

Fertilitet:

Dyrestudier har vist at citalopram kan påvirke sædkvaliteten (se pkt. 5.3). Hos mennesker er det rapportert tilfeller med noen SSRIer 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 liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Psykoaktive stoffer kan påvirke dømmekraften og reaksjonsevnen. Pasienten bør informeres om dette og advares om at evnen til å kjøre bil og bruke maskiner vil kunne påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger observert ved bruk av citalopram er vanligvis milde og forbigående. Bivirkninger er mest vanlige i de første én til to ukene av behandlingen, og vil normalt avta når depresjonen bedres. Bivirkningene er presentert i henhold til MedDRA-terminologi, på «Preferred Term»-nivå.

Tabellen viser prosentandelen av bivirkninger assosiert med SSRIer og/eller citalopram hos enten ≥ 1 % av pasientene i dobbeltblinde placebokontrollerte studier eller i perioden etter markedsføring. Følgende bivirkninger er doseavhengige: Økt svette, munntørrehet, søvnløshet, søvnighet, diare, kvalme og tretthet. Følgende inndeling er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$), eller ikke kjent (kan ikke beregnes ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Hypersensitivitet, anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer	Ikke kjent	Uhensiktsmessig sekresjon av ADH Hyperprolaktinemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Redusert appetitt, redusert vekt
	Mindre vanlige	Økt appetitt, vektøkning
	Sjeldne	Hyponatremi
	Ikke kjent	Hypokalemi

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Agitasjon, nedsatt libido, angst, nervøsitet, forvirring, abnormal orgasme (kvinner), unormale drømmer
	Mindre vanlige	Aggresjon, depersonalisering, hallusinasjoner, mani
	Ikke kjent	Panikkanfall, bruksisme, rastløshet, selvmordstanker, selvmordsrelatert atferd ¹
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Somnolens, insomnia, hodepine
	Vanlige	Tremor, parestesier, svimmelhet, konsentrasjonsvansker
	Mindre vanlige	Synkope
	Sjeldne	Kramper (grand mal), dyskinesier, smaksforandringer
	Ikke kjent	Kramper, serotonergt syndrom, ekstrapyramidale lidelser, akatisi, bevegelsesforstyrrelser
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Mydriasis
	Ikke kjent	Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Bradykardi, takykardi
	Ikke kjent	QT-forlengelse, ventrikkelarytmier inkl. torsades de pointes
Karsykdommer	Sjeldne	Blødninger
	Ikke kjent	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Gjesping
	Ikke kjent	Neseblødning
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Munntørhet, kvalme
	Vanlige	Diaré, oppkast, forstoppelse
	Ikke kjent	Gastrointestinale blødninger (inkl. rektale blødninger)

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Hepatitt
	Ikke kjent	Unormale leverfunksjonstester
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Økt svette
	Vanlige	Kløe
	Mindre vanlige	Urtikaria, håravfall, utslett, bloduttredelser i huden, fotosensitivitetsreaksjoner
	Ikke kjent	Ekkymose, angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Muskelsmerter, leddsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Impotens ejakulasjonsforstyrrelser, ejakulasjonssvikt
	Mindre vanlige	Kvinner: Menoragi
	Ikke kjent	Galaktore Kvinner: Metroragi, postpartumblødning ² Menn: Priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Tretthet
	Mindre vanlige	Ødem
	Sjeldne	Feber

Antall pasienter: citalopram/placebo = 1346/545

¹ Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd har vært rapportert i forbindelse med citaloprambehandling eller like etter behandlingsstopp (se pkt. 4.4).

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

Benfraktur

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

QT-forlengelse

Tilfeller av QT-forlengelse og ventrikelarytmier, inkludert torsades de pointes, er rapportert etter markedsføring, hovedsakelig hos kvinner med hypokalemi eller med eksisterende QT-forlengelse eller annen hjertesykdom (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 og 5.1).

Seponeringssymptomer ved avslutning av SSRI-behandling

Seponering av citalopram (særlig når det gjøres brått) medfører ofte seponeringssymptomer. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkl. parestesier), søvnforstyrrelser (inkl. søvnløshet og livlige drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, forvirring, svetting, hodepine, diare, hjertebank, svingende sinnsstemning, irritabilitet og synsforstyrrelser er de mest vanlig rapporterte reaksjonene. Vanligvis er disse symptomene milde til moderate og forsvinner av seg

selv, men hos noen pasienter kan de være alvorlige og vare lenger. Det anbefales å redusere dosen gradvis når behandling med citalopram ikke lenger er påkrevet (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

Toksisitet

Omfattende kliniske data vedrørende citalopramoverdoser er begrenset og mange tilfeller involverer samtidig overdosering av andre legemidler/alkohol. Fatale tilfeller av citalopramoverdoser har blitt rapportert med citalopram alene, men de fleste fatale tilfellene har involvert overdosering med samtidig bruk av andre legemidler.

Symptomer

Følgende symptomer ble observert: Kramper, takykardi, somnolens, QT-forlengelse, koma, oppkast, tremor, hypotensjon, hjertestans, kvalme, serotonergt syndrom, agitasjon, bradykardi, svimmelhet, grenblokk, QRS-forlengelse, hypertensjon, mydriasis, torsade de pointes, stupor, svette, cyanose, hyperventilering, og atrie- og ventrikulære arytmier.

Behandling

Intet spesifikt antidot. Symptomatisk- og støttebehandling bør gis. Aktivt kull, osmotisk virkende avføringsmiddel (som f.eks. natriumsulfat) og tømming av magen bør vurderes. Ved nedsatt bevissthet intuberes pasienten. Det anbefales overvåking av hjerte og andre vitale tegn.

EKG-overvåkning anbefales ved overdosering hos pasienter med hjertesvikt/bradyarytmier, hos pasienter som samtidig bruker andre legemidler som forlenger QT-intervallet, eller hos pasienter med endret legemiddelmetabolisme, f.eks. nedsatt leverfunksjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektiv serotoninreopptakshemmer, ATC-kode: N06A B04

Virkningsmekanisme

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

Toleranse overfor citaloprams hemmende effekt på 5-HT-gjenopptak utvikles ikke ved langvarig behandling. Den antidepressive effekten skyldes trolig den spesifikke hemmingen av gjenopptak av serotonin i hjernens neuroner.

Citalopram er en selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI) med ingen eller minimal effekt på gjenopptak av noradrenalin, dopamin eller GABA (gamma-amino-smørsyre). Citalopram viste meget liten eller ingen affinitet til en rekke reseptorer, som 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ og D₂-reseptorer, alfa₁-, alfa₂-, beta-adrenoreseptorer, histamin H₁-, kolinerge muskarine reseptorer, benzodiazepin- og opioide reseptorer. Citaloprams hovedmetabolitter er også selektive serotoninreopptakshemmere, men i mindre grad. Metabolittene synes ikke å bidra til citaloprams antidepressive effekt.

I en dobbeltblind, placebo-kontrollert EKG studie på friske frivillige var forandringen fra baseline i QTc (Fridericia korreksjon) 7,5 (90 % KI 5,9-9,1) millisekund ved dosering 20 mg

daglig og 16,7 (90 % KI 15,0-18,4) millisekund ved dosering 60 mg daglig (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 og 4.9).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen er nesten fullstendig og er uavhengig av matinntak (gjennomsnittlig $T_{\max}$ 3 (1-7) timer). Oral biotilgjengelighet er ca. 80 %.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 12-17 l/kg. Plasmaproteinbinding er mindre enn 80% for citalopram og hovedmetabolittene.

Biotransformasjon

Citalopram metaboliseres til de aktive metabolittene demetylcitalopram, didemetylcitalopram og citalopram-N-oksidi og til et inaktivt deaminert propionsyrederivat. Alle aktive metabolitter er også SSR-er, men svakere enn modersubstansen. Konsentrasjonen av demetyl- og didemetylcitalopram er henholdsvis 30-50 % og 5-10 % av citalopram. Uomdannet citalopram dominerer i plasma. Metabolismen medieres via CYP2C19 (ca. 38 %), CYP3A4 (ca. 31 %) og CYP2D6 (ca. 31 %).

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden er ca. 1½ døgn, og systemisk plasmaclearance er ca. 0,3-0,4 l/min, og oral plasmaclearance er ca. 0,4 l/min. Citalopram elimineres hovedsakelig via leveren (85 %), men også delvis via nyrene (15 %). 12-23 % av daglig dose utskilles uomdannet via nyrene. Hepatisk clearance er ca. 0,3 liter/min og renal clearance er ca. 0,05-0,08 l/min.

Linearitet

Kinetikken er lineær. Steady-state plasmakonsentrasjoner nåes etter 1-2 uker. Ved dosering 40 mg/dag er gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon på 300 nmol/l (165-405 nmol/l). Det er ingen klar sammenheng mellom plasmanivåer og terapeutisk respons eller bivirkninger. Metabolittene bidrar ikke til den antidepressive effekten.

Eldre (> 65 år)

På grunn av nedsatt metabolisme er det observert lengre halveringstid og lavere clearance hos eldre, se også pkt. 4.2.

Redusert leverfunksjon

Citalopram elimineres langsommere hos pasienter med redusert leverfunksjon. Halveringstiden av citalopram er omtrent det dobbelte og steady-state-konsentrasjoner ved en gitt dose er ca. dobbelt så høye, som hos pasienter med normal leverfunksjon, se også pkt. 4.2.

Redusert nyrefunksjon

Ved mild til moderat nedsettelse av nyrefunksjon elimineres citalopram langsommere, men uten vesentlig påvirkning av farmakokinetikken. Det foreligger ingen klinisk erfaring med behandling av pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon (kreatinin clearance < 20 ml/min), se også pkt. 4.2.

Polymorfisme

In vivo undersøkelser har vist at metabolismen av citalopram ikke avhenger av polymorfisme i CYP2C19 og CYP2D6, og doseringen behøver ikke individualiseres for disse fenotyper.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenese.

I reproduksjonstoksiske studier i rotte ble det funnet skjelettmisdannelser i form av reversibel, forsinket ossifisering ved doser som var toksiske for moren (= 30 ganger maksimal human dosering). I rotter hadde citalopram ingen effekt på fertilitet, graviditet eller postnatal utvikling, men ga nedsatt fødselsvekt. Den kliniske relevansen av dette funnet 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 Hjelpesoffer

Tablettkjerne:

Maisstivelse
Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Kopolyvidon
Glycerol 85 %
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Drasjering:

Hypromellose
Makrogol 400
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 mg:	Blisterpakninger med 28 og 98 tabletter
20 mg:	Blisterpakninger med 28, 56 og 98 tabletter
	Endosepakning med 56 x 1 tabletter
	Polyetylenboks med 100 og 250 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

10 mg: 8150
20 mg: 8151

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse, internasjonalt: 30.01.1989 (DK)
10 mg: 16.11.95
20 mg: 16.11.95

Dato for siste fornyelse: 28.09.2010

10. OPPDATERINGSDATO

07.11.2023