1. LEGEMIDLETS NAVN

Citalopram Teva 10 mg filmdrasjerte tabletter
Citalopram Teva 20 mg filmdrasjerte tabletter
Citalopram Teva 40 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10 mg
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg citalopram (som hydrobromid)
20 mg
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg citalopram (som hydrobromid)
40 mg
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg citalopram (som hydrobromid)

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
10 mg
Hver tablett med Citalopram Teva 10 mg inneholder 13,334 mg laktosemonohydrat.
20 mg
Hver tablett med Citalopram Teva 20 mg inneholder 26,667 mg laktosemonohydrat.
40 mg
Hver tablett med Citalopram Teva 40 mg inneholder 53,334 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjerte tabletter.

10 mg
Runde, hvite tabletter med en diameter på 6 mm.

20 mg
Ovale, hvite tabletter med en bruddlinje på den ene siden og en diameter på 8 mm.

40 mg
Ovale, hvite tabletter med en bruddlinje på den ene siden og en diameter på 11 mm.

20 mg + 40 mg
Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av depressive episoder.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Etter påbegynt behandling, bør det ikke forventes noen antidepressiv virkning før det er gått minst to uker. Behandlingen bør fortsette til pasienten har vært symptomfri i 4-6 måneder. Citalopram Teva skal avsluttes langsomt og det er tilrådelig at dosen gradvis reduseres over perioder på 1-2 uker.

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.

Pediatrisk populasjon
Citalopram Teva skal ikke brukes i behandlingen av barn og ungdom under 18 år (se pkt. 4.4).

Eldre (over 65 år)
For eldre pasienter bør dosen reduseres til det halve av den anbefalte dosen , f.eks. 10-20 mg daglig. Den maksimale anbefalte dosen for eldre er 20 mg daglig.

Nedsatt nyrefunksjon
Det kreves ingen redusering av dosen hvis pasienten har svakt til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det anbefales forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30ml/min, se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Det anbefales en innledende daglig dose på 10 mg de første to ukene med behandling av pasienter med svakt eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Avhengig av individuell pasientrespons, kan dosen økes til maksimalt 20 mg daglig. Forsiktighet og ekstra nøye dosetitrering er anbefalt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Langsomme omsettere av CYP2C19
Hos pasienter som er kjente langsomme omsettere av CYP2C19 anbefales en innledende dose på 10 mg daglig under de første to behandlingsukene. Avhengig av pasientens individuelle respons, kan dosen økes til maksimum 20 mg daglig (se pkt. 5.2).

Abstinenssymptomer observert ved avslutning
Plutselig avslutning bør unngås. Når behandlingen med Citalopram Teva stoppes, bør dosen reduseres gradvis ved intervaller på én til to uker for å redusere risikoen for abstinensreaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8). Hvis det oppstår uutholdelige symptomer etter en reduksjon av dosen etter at behandling avsluttes, kan det vurderes å gjenoppta den tidligere foreskrevne dosen. Deretter kan legen fortsette å redusere dosen, men mer gradvis.

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.

4.3 Kontraindikasjoner

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

- MAOH (monoaminoksidasehemmere)

  Noen tilfeller med symptomer som ligner serotonergt syndrom er rapportert.

  Citalopram Teva skal ikke gis til pasienter som tar monoaminoksidasehemmere (MAOH) inklusive selegilin i daglige doser som overskrider 10 mg/dag.

Citalopram Teva skal ikke gis i løpet av fjorten dager etter avslutning av en irreversibel MAOH eller etter den tiden som er spesifisert etter avslutning av en reversibel MAOH (RIMA) som angitt i forskriftsteksten for RIMA-produktet.

MAOH må ikke anvendes i de syv dagene som følger avslutningen av citalopram (se pkt. 4.5).

- Citalopram er kontraindisert i kombinasjon med linezolid med mindre det er egnede lokaler for grundig overvåkning og monitorering av blodtrykket (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

Se pkt. 4.2 for behandling av eldre pasienter og pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon
Antidepressiva bør ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år. Suicidrelatert oppførsel (suicidforsøk og suicidaletanker), og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell atferd og sinne) er sett oftere i kliniske studier hos barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med de som ble behandlet med placebo. Dersom man ut fra et klinisk behov likevel bestemmer seg for å behandle, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn på suicidale symptomer.

I tillegg foreligger det ikke langtids sikkerhetsdata hos barn og unge med hensyn til vekst, modning samt kognitiv-og adferdsutvikling.

Paradoksal angst
Når panikklidelse blir behandlet med antidepressiva, kan noen pasienter reagere med forsterket angst i begynnelsen av behandlingen. Denne paradoksale og innledende forsterkingen av angsten avtar vanligvis i løpet av de første par ukene av behandlingen. Det er anbefalt å starte behandlingen med en lav dose for å redusere risikoen for paradoksal angst (se pkt. 4.2).

Hyponatremi
Hyponatremi, muligens pga. utilstrekkelig produksjon av antidiuretisk hormon (SIADH), er rapportert som en sjelden bivirkning ved bruk av SSRIer og reverseres vanligvis når behandlingen avsluttes. Spesielt eldre kvinner er i risikogruppen.

Selvmord/selvmordstanker eller klinisk forverring
Depresjon er forbundet med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer inntil det oppstår signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, må pasienter overvåkes nøye inntil bedring inntrer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Pasienter med en historie som involverer selvmordsrelaterte hendelser eller de som viser en signifikant grad av selvmordsrelaterte forestillinger før behandlingen starter, har en større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk, og må overvåkes nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske studier hos voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for selvmordsrelatert oppførsel med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år.

Legemiddelbehandling krever tett oppfølging av pasienter og særskilt pasienter med høy risiko, spesielt tidlig i behandlingen og etter dosejusteringer. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert oppførsel eller selvmordstanker samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Akatisi /psykomotorisk rastløshet
Bruken av SSRI-er/SNRI-er er blitt knyttet til utviklingen av akatisi, ofte kjennetegnet ved en subjektivt ubehagelig og foruroligende rastløshet og behov for å bevege seg, ofte ledsaget av en manglende evne til å stå eller sitte stille. Hvis dette forekommer er det høyst sannsynlig i løpet av de første ukene med behandling. Hos pasienter som utvikler disse symptomene, kan en økning av dosen være ugunstig.

Mani
Hos pasienter med manisk depressiv sykdom kan en pasient skifte over til manisk fase. Hvis en manisk-depressiv pasient skifter over til manisk fase, bør behandling med citalopram avbrytes.

Anfall
Anfall er en potensiell risiko med antidepressiva. Behandling med Citalopram Teva bør avsluttes hos enhver pasient som får anfall. Citalopram Teva bør unngås hos pasienter med ustabil epilepsi og pasienter med kontrollert epilepsi må overvåkes nøye. Behandling med Citalopram Teva bør avsluttes hvis anfallsfrekvensen øker.

Diabetes
Hos pasienter med diabetes, kan behandling med en SSRI endre kontrollen av blodsukkeret. Insulin- og/eller oral hypoglykemisk dosering vil muligens måtte justeres.

Serotonergt syndrom
I sjeldne tilfeller er det rapportert om serotonergt syndrom hos pasienter som bruker SSRIer. En kombinasjon av symptomer, som f.eks. agitasjon, skjelving, myoklonus og hypertermi kan være et tegn på utvikling av denne tilstanden. Behandling med Citalopram Teva bør avsluttes øyeblikkelig og symptomatisk behandling igangsettes.

Serotonerge legemidler
Citalopram Teva bør ikke brukes samtidig med legemidler med serotonerge virkninger, som f.eks. sumatriptan eller andre triptaner, tramadol, buprenorfin, oksitriptan og tryptofan.

Blødning
Det har vært rapportert langvarig blødning og/eller unormal blødning som f.eks. ekkymose, gynekologiske blødninger, gastrointestinale blødninger og andre blødninger i hud eller slimhinner med SSRIer (se pkt. 4.8). SSRIer/SNRIer kan øke risikoen for postpartumblødning (se pkt. 4.6 og 4.8). Det rådes til forsiktighet hos pasienter som tar SSRIer, spesielt ved samtidig bruk av virkestoffer som man vet påvirker blodplatefunksjonen eller andre virkestoffer som kan øke risikoen for blødninger, samt hos pasienter med en historikk som viser blødersykdom (se pkt. 4.5).

ECT (elektrokonvulsiv terapi)
Det foreligger begrenset klinisk erfaring med samtidig administrasjon av SSRIer og elektrokonvulsiv terapi og det er derfor tilrådelig å utvise forsiktighet.

Reversible, selektive MAO-A-hemmere
Kombinasjonen av citalopram og MAO-A-hemmere anbefales vanligvis ikke på grunn av risikoen for serotonergt syndrom (se pkt. 4.5).

Se pkt. 4.5 for informasjon om samtidig behandling med ikke-selektive, irreversible MAO-hemmere.

Johannesurt (Hypericum perforatum)
Bivirkninger kan forekomme oftere ved samtidig bruk av citalopram og urtepreparater som inneholder Johannesurt (Hypericum perforatum). Derfor bør citalopram og Johannesurt-preparater ikke brukes samtidig (se pkt. 4.5).

Abstinenssymptomer observert ved avslutning av SSRI-behandling:
Abstinenssymptomer når behandlingen avsluttes er vanlige, spesielt hvis behandlingen avsluttes plutselig (se pkt. 4.8). I en klinisk studie på forebygging av tilbakefall ble det sett bivirkninger etter seponering av aktiv behandling hos 40 % av pasientene sammenlignet med 20 % av pasientene som fortsatte med citalopram.

Risikoen for abstinenssymptomer kan være avhengige av flere faktorer, inklusive behandlingens varighet og dosen som brukes samt tempoet i dosereduksjonen. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inklusive parestesi, søvnforstyrrelser (inklusive søvnløshet og intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, forvirring, svetting, hodepine, diaré, palpitasjoner, følelsesmessig ustabilitet, irritasjon og synsforstyrrelser er de mest vanlig rapporterte reaksjonene. Generelt er disse symptomene milde til moderate, men kan imidlertid hos visse pasienter bli svært intense.

De oppstår som regel innen de første få dager etter avsluttet behandling, men det foreligger noen svært sjeldne rapporter om slike symptomer hos pasienter som ved en forglemmelse har hoppet over en dose. Vanligvis er disse symptomene selvbegrensende og opphører som regel innen 2 uker, selv om de hos enkelte personer kan være mer langvarige (2-3 måneder eller mer). Det er derfor tilrådelig, når behandlingen skal avsluttes, at dosen med Citalopram Teva gradvis reduseres over et tidsrom på flere uker eller måneder i henhold til pasientens behov (se "Abstinenssymptomer observert ved avslutning", pkt. 4.2).”

Dosetitrering
I begynnelsen av behandlingen kan det oppstå søvnløshet og agitasjon. En dosetitrering kan være til hjelp.

Psykose
Behandling av psykotiske pasienter med depressive episoder kan øke psykotiske symptomer.

Forlengelse av QTc-intervallet
Det er vist at citalopram gir doseavhengig forlengelse av QT-intevallet. Tilfeller av forlenget QT-intervall og ventrikkelarytmier, inkludert Torsades de Pointes, er rapportert etter markedsføring, særlig hos kvinner med hypokalemi eller med påvist 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 som nylig har hatt hjerteinfarkt eller ikke behandlet hjertesvikt.

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

Dersom pasienter med stabil hjertesykdom skal behandles bør et EKG vurderes før behandlingen begynner.

Dersom det er tegn på hjertearytmi under behandling med citalopram bør behandlingen avsluttes og EKG tas.

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.

Trangvinklet glaukom
SSRIer, inkludert citalopram, kan påvirke pupillstørrelsen og føre til mydriasis. Den mydriatiske effekten kan innskrenke øyevinkelen hvilket resulterer i økt intraokulært trykk og trangvinklet glaukom, spesielt hos pasienter som er disponert for dette. Citalopram bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med trangvinklet glaukom eller glaukom i anamnesen.

Nedsatt nyrefunksjon
Bruk av citalopram hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance under 30 ml/min) anbefales ikke, da det ikke foreligger informasjon om bruk hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon
I tilfeller med nedsatt leverfunksjon anbefales en reduksjon i dosen (se pkt. 4.2) og leverfunksjonen må overvåkes nøye.

Hjelpestoffer
Laktose
Disse tablettene inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemange (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

På farmakodynamiske nivåer er tilfeller av serotonergt syndrom ved bruk av citalopram og moklobemid og buspiron blitt rapportert.

Kontraindiserte kombinasjoner

MAO-hemmere
Samtidig bruk av Citalopram Teva og MAO-hemmere kan føre til alvorlige bivirkninger, inklusive serotonergt syndrom (se pkt. 4.3).

Tilfeller av alvorlige og av og til dødelige reaksjoner er rapportert hos pasienter som får en SSRI i kombinasjon med en monoaminoksidasehemmer (MAOH), inklusive den irreversible MAOH selegilin og den reversible MAOH linezolid samt moklobemid, og hos pasienter som nylig har avsluttet en SSRI og er blitt satt på en MAOH.

Enkelte tilfeller viste særpreg som liknet på serotonergt syndrom. Symptomer på en virkestoffinteraksjon med en MAOH inkluderer: agitasjon, tremor, hypertermi, stivhet, myoklonus, autonom ustabilitet med mulige raske svingninger i vitale funksjoner, endringer i mental status som inkluderer forvirring, irritabilitet og ekstrem agitasjon som utvikler seg til delirium og koma (se pkt. 4.3).

Forlengelse av QT-intervall
Det er ikke utført farmakokinetikk- og farmakodynamikkstudier på citalopram og andre legemidler som forlenger QT-intervallet. En additiv effekt av citalopram og disse legemidlene kan ikke utelukkes.

Derfor er samtidig bruk av citalopram og andre legemidler som forlenger QT-intervallet, slik som klasse IA og klasse III antiarytmika, antipsykotika (f.eks. fentiazinderivater, pimozid, haloperidol), trisykliske antidepressiva, visse antimikrobielle midler (f.eks. sparfloksacin, moksifloksacin, intravenøst erytromycin, pentamidin, antimalaria behandling spesielt halofantrin), visse antihistaminer (astemizol, mizolastin) etc., kontraindisert.

Pimozid
Samtidig administrasjon av en enkelt dose pimozid 2 mg til pasienter behandlet med racemisk citalopram 40 mg/dag i 11 dager forårsaket økt AUC og Cmax for pimozid, selv om det ikke var entydig i hele studieperioden. Samtidig administrasjon 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 administrasjon av citalopram og pimozid kontraindisert.

Kombinasjoner som krever forsiktighet

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

Serotonerge legemidler
Litium og tryptofan
I kliniske studier er det ikke funnet noen farmakodynamiske interaksjoner mellom litium og citalopram. Økt serotonerg effekt er imidlertid rapportert når SSRIer er gitt samtidig med litium eller tryptofan. Forsiktighet anbefales derfor ved samtidig bruk av citalopram og disse legemidlene. Rutinemessig kontroll av litiumnivåer bør fortsette som normalt.

Samtidig administrasjon av serotonerge legemidler (som f.eks. tramadol, buprenorfin eller sumatriptan) kan føre til økte 5-HT-assosierte effekter. Inntil det foreligger mer informasjon, anbefales ikke samtidig bruk av citalopram og 5-HT-agonister som sumatriptan og andre triptaner (se pkt. 4.4).

Johannesurt
Farmakodynamiske interaksjoner mellom SSRIer og naturpreparater inneholdende Johannesurt (Hypericum perforatum) kan forekomme, noe som kan føre til en økning i bivirkninger (se pkt. 4.4). De farmakokinetiske interaksjonene er ikke undersøkt.

Blødninger
Det må utvises forsiktighet hos pasienter som blir behandlet samtidig med antikoagulantia, legemidler som påvirker blodplatefunksjonen, som ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDer), acetylsalicylsyre, dipyridamol og ticlopidin eller andre legemidler (f.eks. atypiske antipsykotiske midler, fenotiaziner, tricykliske antidepressiva) som kan øke risikoen for blødninger (se pkt. 4.4).

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)
Det er ingen kliniske studier som har undersøkt risikoene eller fordelene ved samtidig bruk av elektrokonvulsiv behandling (ECT) og citalopram (se pkt. 4.4).

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

Legemidler som forårsaker hypokalemi/hypomagnesemi
Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av legemidler som forårsaker hypokalemi/hypomagnesemi, ettersom disse øker risikoen for maligne arytmier (se pkt. 4.4)

QT-intervallforlengende eller hypokalemi/hypomagnesi- induserende legemidler
Det må utvises forsiktighet ved samtidig bruk av andre QT-intervallforlengende legemidler eller legemidler som fører til hypokalemi/hypomagnesemi fordi disse, som Citalopram Teva, også forlenger QT-intervallet.

Legemidler som senker terskelen for anfall/slag
SSRI-er kan senke terskelen for anfall/slag. Det rådes til forsiktighet ved samtidig bruk av andre legemidler som kan senke terskelen for anfall/slag (f.eks. antidepressiva (tricykliske, SSRI-er), neuroleptiske midler (butyrofenoner, fenotiaziner, tioksantener), mefloquin, bupropion og tramadol).

Nevroleptika
Erfaring med Citalopram Teva har ikke vist noen klinisk relevante interaksjoner med neuroleptiske midler. Imidlertid, som med andre SSRI-er, kan muligheten for en farmakodynamisk interaksjon ikke utelukkes.

Farmakokinetiske interaksjoner

Biotransformasjon av citalopram til demetylcitalopram medieres via CYP2C19- (ca. 38 %), CYP3A4- (ca. 31 %) og CYP2D6- (ca. 31 %) isoenzymene i cytokromsystemet P450. I og med at citalopram metaboliseres av mer en 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.

Andre legemidlers effekt på farmakokinetikken til citalopram

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

I en farmakokinetisk interaksjonsstudie av litium og citalopram er det ikke sett noen farmakokinetiske interaksjoner (se også under). Det er imidlertid blitt rapportert forsterkede serotonerge virkninger når SSRIer ble administrert i kombinasjon med litium eller tryptofan. Det rådes til forsiktighet under samtidig bruk av citalopram og disse virkestoffene. Rutinemessig overvåking av litiumnivåer bør fortsette som vanlig.

Cimetidin
Cimetidin, en kjent enzymhemmer, forårsaket en svak økning i de gjennomsnittlig steady state nivåene for citalopram. Forsiktighet må derfor utvises når citalopram gis i kombinasjon med cimetidin. Dosejustering kan være nødvendig.

CYP2C19-hemmere
Samtidig administrasjon av escitalopram (den aktive enantiomeren til citalopram) med omeprazol 30 mg én gang daglig (en CYP2C19-hemmer) førte til moderat (cirka 50%) økning i plasmakonsentrasjonene for escitalopram. Det må derfor utvises forsiktighet når legemidlet brukes samtidig med CYP2C19-hemmere (f.eks. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, ticlopidin) eller cimetidin. Dosejustering kan være nødvendig basert på overvåking av bivirkninger under samtidig behandling.

Metoprolol

Det anbefales å utvise forsiktighet når citalopram administreres samtidig med legemidler som hovedsakelig metaboliseres av dette enzymet og som har en smal terapeutisk indeks, f.eks. flekainid, propafenon og metoprolol (anvendt ved hjertesvikt), eller legemidler som påvirker CNS og 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 administrasjon av citalopram og metoprolol viste en fordobling av konsentrasjonen av metoprolol, men ingen statistisk signifikant økning i blodtrykk og hjerterytme Escitaloprams metabolisme er hovedsakelig formidlet av CYP2C19. CYP3A4 og CYP2D6 kan også bidra til metabolismen, dog i mindre grad. Metabolismen av den viktigste metabolitten S-DCT (demetylert escitalopram) synes å være delvis katalysert av CYP2D6.

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 flekainid, propafenon og metoprolol (når brukt ved hjertesvikt), eller noen legemidler som påvirker CNS og som hovedsakelig metaboliseres av CYP2D6, for eksempel antidepressiva slike som desipramin, klomipramin og nortriptylin eller antipsykotika som risperidon, toridazin og haloperidol. Dosejustering kan være nødvendig.

En farmakokinetisk/farmakodynamisk interaksjonsstudie med samtidig administrasjon av citalopram og metoprolol (CYP2D6-substrat) resulterer i en dobling av plasmanivået til metoprolol, men ingen statistisk signifikant økning av effekten til metoprolol på blodtrykk eller hjerterytme til friske frivillige.

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 triazolam).

Ingen farmakokinetiske interaksjoner er observert 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-nivåer, til tross for at nivået av desipramin, den primære metabolitten av imipramin, ble økt. Når desipramin blir kombinert med citalopram, er det observert en økning av desipraminplasmakonsentrasjonen. Det kan være nødvendig å redusere dosen med desipramin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Publiserte data fra gravide kvinner (utfallet av mer enn 2500 graviditeter) indikerer ikke potensial for føto/neonatal-toksisitet forårsaket av citalopram. Citalopram skal imidlertid ikke brukes under graviditet med mindre det er høyst nødvendig og kun etter nøye overveielse av risiki og fordeler.

Det er beskrevet tilfeller av abstinenssymptomer hos det nyfødte barnet etter bruk av SSRI ved slutten av graviditeten. Nyfødte må holdes under observasjon hvis morens bruk av citalopram fortsetter inn i

de senere stadier av graviditeten, spesielt i tredje semester. Plutselig avslutning bør unngås under graviditet.

Følgende symptomer kan oppstå hos den nyfødte etter morens bruk av SSRI/SNRI i de senere stadier av graviditeten: Åndenød, cyanose, apné, anfall, ustabil temperatur, vanskeligheter med å ta til seg føde, oppkast, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksbevegelse, skjelving, rykninger, irritabilitet, apati, konstant skriking, døsighet og vanskeligheter med å sove. Disse symptomene kan være enten serotonerge virkninger eller seponeringssymptomer. I de fleste tilfeller begynner komplikasjonene øyeblikkelig 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 doblet) for postpartumblødning ved eksponering for SSRI/SNRI den siste måneden før fødsel (se pkt. 4.4 og 4.8).

Amming
Citalopram utskilles med morsmelk. Det antas at et ammende spedbarn vil få i seg ca. 5 % av den daglige vektrelaterte, maternale dosen (i mg/kg). Ingen eller kun ubetydelige hendelser er blitt observert hos spedbarn. Den nåværende informasjonen er imidlertid utilstrekkelig for vurdering av risikoen til barnet. Hvis behandling med citalopram anses nødvendig, bør det vurderes å avbryte ammingen.

Fertilitet
Mannlig 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 Teva har mild eller moderat innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Psykoaktive legemidler kan gi nedsatt evne til å bedømme og reagere på nødsituasjoner. Pasienter bør informeres om disse virkningene og advares om at deres evne til å kjøre en bil eller bruke maskiner kan bli påvirket.

4.8 Bivirkninger

De observerte bivirkningene med citalopram er vanligvis milde og moderate. De er mest åpenbare under de første 1-2 ukene med behandling og mildnes etter hvert som den depressive tilstanden forbedrer seg. Bivirkningene er presentert i henhold til MedDRA foretrukket term og frekvenskonvensjon.

Følgende reaksjoner er observert ved doserespons: økt svetting, munntørrhet, insomni, søvnløshet, diaré, kvalme og tretthet (fatigue).

Tabellen viser andelen av bivirkninger assosiert med SSRIer og/eller citalopram sett hos enten ≥ 1 % av pasientene i dobbeltblinde, placebokontrollerte studier eller etter markedsføring. Frekvensen er definert som følger: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000, inkludert isolerte tilfeller), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	**Frekvens**	**Bivirkning**
Infeksiøse og parasittære	Vanlige	Rhinitt

sykdommer		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer	Ikke kjent	Uhensiktsmessig antidiuretisk hormonutskillelse
Stoffskifte- og ernæringsbetingede	Vanlige	Nedsatt appetitt, vekttap
	Mindre vanlige	Økt appetitt, vektøkning, anoreksi
	Sjeldne	Hyponatremi
	Ikke kjent	Hypokalemi
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Agitasjon, redusert libido, angst, nervøsitet, forvirringstilstand, unormal orgasme (kvinner), unormale drømmer, apati
	Mindre vanlige	Aggresjon, depersonalisering, hallusinasjon, mani, eufori
	Sjeldne	Psykomotorisk rastløshet
	Ikke kjent	Panikkanfall, bruksisme, rastløshet, selvmordstanker, suicidal atferd[1]
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Somnolens, insomni, hodepine
	Vanlige	Tremor, svimmelhet, parestesi, oppmerksomhetsforstyrrelse
	Mindre vanlige	Synkope
	Sjeldne	Grand mal anfall, dyskinesi, smaksforstyrrelse
	Ikke kjent	Anfall (kramper), serotonergt syndrom, ekstrapyramidale forstyrrelser, akatisi, bevegelighetsforstyrrelse
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Mydriasis
	Ikke kjent	Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer	Svært vanlige	Palpitasjoner
	Vanlige	Bradykardi, takykardi
	Ikke kjent	Forlengelse av QT-intervallet, ventrikkelarytmier inkludert Torsade de Pointes[2]
Karsykdommer	Sjeldne	Blødninger
	Ikke kjent	Ortostatisk hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Gjesping
	Mindre vanlige	Hoste
	Ikke kjent	Epistakse (neseblødninger)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, munntørrhet
	Vanlige	Forstoppelse, diaré, dyspepsi, oppkast, magesmerter, flatulens, økt spyttproduksjon
	Ikke kjent	Gastrointestinale blødninger (inkludert rektale blødninger)
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Hepatitt
	Ikke kjent	Unormale leverfunksjonstester

Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Økt svetting
	Vanlige	Pruritus
	Mindre vanlige	Urtikaria, alopesi, utslett, purpura, lyssensitivitetsreaksjoner
	Ikke kjent	Ekkymose, angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi, artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Vannlatingsforstyrrelser
	Mindre vanlige	Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Manglende sæduttømming, ejakulasjonsforstyrrelse, impotens
	Mindre vanlige	Kvinner: menoragi
	Ikke kjent	Kvinner: metroragi, postpartumblødning[3] Menn: priaprisme, galaktoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni
	Mindre vanlige	Fatigue (kronisk tretthet)
	Ikke kjent	Ødem, utilpasshet
	Sjeldne	Pyreksi

Antall pasienter: citalopram/placebo = 1346/545
[1] Tilfeller av suical atferd er blitt rapportert under behandling med citalopram eller rett etter avslutning av behandling (se pkt. 4.4).
[2] Forlengelse av QT-intervall
Tilfeller av forlenget QT intervall og ventrikkelarytmier, inkludert Torsades de Pointes, er rapportert etter markedsføring, særlig hos kvinner med hypokalemi eller med pre-eksisterende QT-forlengelse eller andre hjertesykdommer (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 og 5.1).
[3] Denne bivirkningen har blitt rapportert for den terapeutiske klassen SSRIer/SNRIer (se pkt. 4.4 og 4.6).

Benfrakturer
Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført på i 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.

Abstinenssymptomer observert ved avslutning av SSRI behandling
Avslutning av citalopram (spesielt når det skjer plutselig) fører ofte til abstinensproblemer. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inklusive parestesi), søvnforstyrrelser (inklusive søvnløshet og intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, skjelving, forvirring, svetting, hodepine, diaré, palpitasjoner, følelsesmessig ustabilitet, irritasjon og synsforstyrrelser er de mest vanlig rapporterte reaksjonene. Vanligvis er disse forekomstene svake til moderate og er selvbegrensende; imidlertid kan de være sterke og/eller langvarige hos noen pasienter. Det anbefales derfor at når behandling med citalopram ikke lenger er nødvendig, skal den avsluttes gradvis ved reduksjon av dosene (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 på overdosering med citalopram er begrenset og mange tilfeller involverer samtidig overdosering med andre legemidler/alkohol. Fatale tilfeller av overdosering med citalopram er blitt rapportert med citalopram alene. Størstedelen av de fatale tilfellene har imidlertid involvert samtidig overdosering med andre legemidler.

Symptomer
Følgende symptomer er blitt observert i de rapporterte tilfellene av overdosering med citalopram: kramper, takykardi, somnolens, forlengelse av QT-intervallet, koma, oppkast, tremor, hypotensjon, hjertestans, kvalme, serotonergt syndrom, agitasjon, bradykardi, svimmelhet, grenblokk, forlengelse av QRS-intervallet, hypertensjon, mydriasis, torsades de pointes, stupor, svetting, cyanose, hyperventilering og atrielle- og ventrikulære arytmier.

Håndtering
Det finnes ingen kjent, spesifikk motgift mot citalopram. Behandling må være symptomatisk og støttende. Aktivert kull, osmoregulerende avføringsmiddel (som for eksempel natriumsulfat) og magepumping bør vurderes. Hvis pasienten mister bevisstheten eller blir uklar, bør han/hun intuberes. EKG og vitale funksjoner må overvåkes. EKG-monitorering anbefales i tilfeller med overdose hos pasienter med kongestiv hjertesvikt/bradyarytmier, hos pasienter som samtidig bruker legemidler som forlenger QT-intervallet eller hos pasienter med forandret metabolisme, f.eks. nedsatt leverfunksjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidepressivt legemiddel, Selektive serotoninreopptakshemmere
ATC-kode: N06AB04

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk effekt
Tilvenning til den hemmende virkningen av citalopram på 5-HT-opptak oppstår ikke under langvarig behandling.
Den antidepressive virkningen er antakelig forbundet med den spesifikke hemmingen av serotonin i hjerneneuronene.
Citalopram har omtrent ingen virkning på neuronalopptaket av noradrenalin, dopamin og gamma-aminosmørsyre. Citalopram viser ingen affinitet, eller svært liten, med kolinerge, histaminerge og diverse adrenerge, serotonerge og dopaminerge reseptorer.
Citalopram er et bicyklisk isobenzofuran-derivat som kjemisk ikke er i familie med trisykliske eller tetrasykliske antidepressiva eller andre tilgjengelige antidepressiva. Hovedmetabolittene i citalopram er også selektive serotoninopptakshemmere, dog i mindre grad. Det er ikke rapportert at metabolittene bidrar til den generelle antidepressive effekten.

I en dobbelt blind, placebokontrollert EKG-studie på friske, frivillige var endring fra baseline i QTcF (Fridericia korreksjon) 7,5 millisekund (90 % KI 5,9 – 9,1) ved dose på 20 mg daglig og 16,7 millisekund (90 % KI 15,0 – 18,4) ved dose på 60 mg daglig (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 og 4.9).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Virkestoffets generelle karakteristika

Absorpsjon
Citalopram absorberes raskt etter at den er administrert oralt: Den maksimale plasmakonsentrasjonen nås gjennomsnittlig etter 4 (1-7) timer. Absorpsjon er uavhengig av inntak av mat. Oral biotilgjengelighet er cirka 80%.

Distribusjon
Det tilsynelatende distribusjonsvolumet er 12-17 l/kg. Plasmaproteinbindingen av citalopram og dets metabolitter er under 80%.

Biotransformasjon
Citalopram metaboliseres til demetylcitalopram, didemetylcitalopram, citalopram-N-oksid og det deaminerte propionsyrederivatet. Propionsyrederivatet er farmakologisk inaktivt. Demethylcitalopram, didemetylcitalopram og citalopram-N-oksid er selektive serotoninopptakshemmere, selv om de er svakere enn opphavssammensetningen.

Citalopram metaboliseres hovedsakelig av enzymet CYP2C19 (ca. 60%) og noe medvirkning fra CYP3A4- (ca. 30%) og CYP2D6- (ca. 10%) enzymer. Citalopram og demetylcitalopram er svake hemmere av CYP1A2, CYP2C19 og CYP2D6. Citalopram metaboliseres av flere CYP-enzymer. Enzymhemming av biotransformasjonen er dermed mindre sannsynlig siden hemmingen av et enzym kan kompenseres av et annet.

Eliminering
Plasmaets halveringstid er cirka 1,5 dager. Etter systemisk administrasjon er plasma-clearance cirka 0,3-0,4 l/min og etter oral administrasjon er plasma-clearance cirka 0,4 l/min.
Citalopram elimineres hovedsakelig via leveren (85%), men også delvis (15%) via nyrene. Av den mengden citalopram som administreres, blir 12- *23* % eliminert uendret via urinen. Lever-clearance er cirka 0,3 l/min og nyre-clearance er 0,05-0,08 l/min.
Steady-state-konsentrasjoner nås etter 1-2 uker. Et lineært forhold er påvist mellom steady-state-plasmanivået og dosen som ble administrert. Ved en dose på 40 mg per dag, oppnås en gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon på cirka 300 nmol/l. Det finnes ikke noe klart forhold mellom citalopram plasmanivåer og terapeutisk respons eller ugunstige bivirkninger.

Karakteristika relatert til pasienter

Eldre (≥65 år)
Lenger halveringstider og økte clearance-verdier på grunn av en redusert metaboliseringshastighet er påvist i eldre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon
Citalopram elimineres langsommere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Halveringstiden for citalopram er omtrent to ganger så lang og likevektige citalopram-konsentrasjoner ved en gitt dose vil være cirka to ganger så høye som hos pasienter med normal leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon
Hos pasienter med en svakt til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en lengre halveringstid og en liten økning i eksponeringen av citalopram. Citalopram elimineres langsommere, uten noen viktig effekt på citaloprams farmakokinetiske egenskaper. Det foreligger ingen klinisk erfaring med behandling av pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min).

Polymorfisme

Det er observert at langsomme omsettere (metaboliserere) av CYP2C19 har dobbelt så høy plasma konsentrasjon av escitalopram enn raske (extensive) metaboliserere. Det ble ikke observert signifikante endringer i eksponering hos langsomme omsettere av CYP 2D6 (se punkt 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viste ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, genotoksisitet og karsinogent potensial.

Fosfolipidose er blitt observert i flere organer etter flere administrasjoner i rotter. Virkningen var reversibel ved avslutning. Akkumulering av fosfolipider er blitt observert i studier med dyr over lengre tid med mange kation-amfofile stoffer. Den kliniske relevansen av disse resultatene er uklar.

Forplantningstoksisitetsstudier på rotter har påvist anomalier i avkommets skjeletter, men ingen økt frekvens av misdannelser. Virkningene kan relateres til den farmakologiske aktiviteten eller være en konsekvens av svangerskapsforgiftning. Studier før og etter nedkomst har påvist redusert overlevelse blant avkommet under laktasjonsperioden. Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

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
Kopovidon
Krysskaramellosenatrium (E466)
Glyserol (E422)
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat (E470b)
Maisstivelse
Cellulose, mikrokrystallinsk (E460i)

Filmdrasjering
Hypromellose (E464)
Cellulose, mikrokrystallinsk (E460i)
Makrogolstearat 40 (E431)
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

HDPE-tablettbeholder
Holdbarhet etter første åpning av tablettbeholderen er 100 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/Al gjennomtrykkspakninger (blister)

10 mg
Pakningsstørrelser på 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 og 100 filmdrasjerte tabletter.
Pakningsstørrelser på 50 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endose-blistere.

20 mg/40 mg
Pakningsstørrelser på 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 og 120 filmdrasjerte tabletter.
Pakningsstørrelser på 50 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endose-blistere.

HDPE-tablettbeholder med barnesikret skrulokk i polypropylen som inneholder tørkemiddel.

10 mg + 20 mg
Pakningsstørrelser på 100 og 250 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

10 mg: 05-3730
20 mg: 05-3731
40 mg: 05-3732

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

20.11.2006 / 23.02.2011

10. OPPDATERINGSDATO

12.04.2021