

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Citalopram Vitabalans 20 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 20 mg av citalopram (som hydrobromid)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

En hvit, rund, konveks tablett med delestrek på den ene siden og logo "2". Diameter er 8 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av depresjon. Panikkklidelser med eller uten agorafobi. Tvangslidelser. Profylakse ved tilbakevendende depresjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Depresjon

Citalopram skal administreres som én enkeltdose på 20 mg daglig. Avhengig av pasientens individuelle respons kan dosen økes til maksimalt 40 mg daglig.

En antidepressiv effekt kan ikke forventes før minst 2 uker etter oppstart av behandlingen. Behandlingen bør fortsette inntil pasienten har vært symptomfri i minst 4-6 måneder.

Panikkklidelser

Én enkeltdose på 10 mg daglig anbefales den første uken før dosen økes til 20 mg daglig. Avhengig av pasientens individuelle respons kan dosen økes til 40 mg daglig. Den første terapeutiske effekten inntreffer vanligvis etter 2-4 uker. Det kan ta opptil tre måneder å utvikle full terapeutisk respons. Det kan være nødvendig å fortsette behandlingen i flere måneder. Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon fra kliniske effektstudier utover 6 måneder.

Tvangslidelser

Den anbefalte startdosen er 20 mg daglig. Dosen kan økes til maksimalt 40 mg daglig, avhengig av pasientens individuelle respons. Den første terapeutiske effekten inntreffer vanligvis etter 2-4 uker, og ytterligere forbedring vises når behandlingen fortsetter.

Forebyggende behandling

Behandlingsperioden er individuell, vanligvis årelang. Seponering av medisinen bør skje under tett oppfølging for å unngå tilbakefall.

Eldre pasienter (>65 år)

Behandling av depressive episoder

Hos eldre pasienter bør dosen reduseres til halvparten av den anbefalte dosen, f.eks. 10-20 mg daglig. Den anbefalte maksimale dosen til eldre er 20 mg daglig.

Behandling av panikk lidelse

Startdosen er 10 mg én gang daglig. Etter én uke kan dosen økes til 20 mg daglig. Avhengig av pasientens individuelle respons kan dosen økes til maksimalt 40 mg daglig. Doser over 30 mg skal bare administreres etter nøye vurdering.

Pediatrisk populasjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig dersom pasienten har lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

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

Disse pasientene bør monitoreres klinisk.

Langsomme metaboliserere med hensyn til CYP2C19

En startdose på 10 mg daglig de første to behandlingsukene anbefales for pasienter som er kjente langsomme CYP2C19 metaboliserere. Dosen kan økes til maksimalt 20 mg daglig, avhengig av pasientens individuelle respons (se pkt. 5.2).

Abstinenssymptomer ved seponering av SSRI

Brå seponering bør unngås. Når behandlingen med citalopram skal avsluttes bør dosen gradvis reduseres i løpet av minst én til to uker for å redusere risikoen for abstinenssymptomer (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8). Dersom ikke-tolererbare symptomer opptrer etter en dosereduksjon eller ved avbrutt behandling, bør fortsatt behandling med den sist forskrevne dosen vurderes.

Deretter kan legen fortsette dosereduksjonen, men mer gradvis enn tidligere.

Egnete styrker bør forskrives for de ulike doseringsregimene.

Administrasjonsmåte

Citalopram bør tas som én daglig peroral dose, enten om morgenen eller om kvelden. Tablettene kan tas med eller uten mat, men med væske.

4.3 Kontraindikasjoner

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

MAO-hemmere (monoaminoksidasehemmer): Noen tilfeller med symptomer som ligner serotonergt syndrom er rapportert.

Citalopram skal ikke gis til pasienter som behandles med monoaminoksidasehemmere (MAOH), inkludert daglige selegilindoser over 10 mg/dag.

Citalopram skal ikke gis før 14 dager etter avsluttet behandling med en irreversibel MAO-hemmer eller før den tid som er spesifisert etter avsluttet behandling med reversibel MAO-hemmer (Reversibel monoaminoksidase type A, RIMA), angitt i preparatomtalen av RIMA. Behandlingen med MAO-hemmere skal ikke påbegynnes før 7 dager etter avsluttet behandling med citalopram (se pkt 4.5).

Citalopram er kontraindisert i kombinasjon med linezolid, med mindre det finnes utstyr for nøye observasjon og overvåkning av blodtrykk (se pkt.4.5).

Citalopram er kontraindisert hos pasienter med kjent forlengelse av QT-intervall eller kongenital lang QT-syndrom.

Citalopram er kontraindisert sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Pediatrisk populasjon

Citalopram bør ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år. Suicidrelatert oppførsel (suicidforsøk og suicidale tanker), 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 på suicidale symptomer.

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

Paradoksangst

Enkelte pasienter med panikkklidelse kan oppleve en økning i angstsymptomer i begynnelsen av behandlingen med antidepressiva. Denne paradoksale reaksjonen avtar vanligvis i løpet av de første to behandlingsukene etter oppstart av behandling. En lav startdose er anbefalt for å redusere sannsynligheten for en paradoksangstskapende effekt (se pkt. 4.2).

Hyponatremi

Hyponatremi, trolig på grunn av utilstrekkelig sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH), er rapportert som en sjelden bivirkning ved bruk av SSRIer og reverseres vanligvis ved seponering av behandlingen. Eldre kvinnelige pasienter ser ut til å ha spesielt høyt 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 nøye opp inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Andre psykiatriske lidelser citalopram forskrives for, kan også være assosiert med en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. Disse lidelsene kan i tillegg være komorbide med alvorlig depresjon. Det bør derfor tas samme forholdsregler ved behandling av pasienter med andre psykiatriske lidelser, som for pasienter med alvorlig 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 eller selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske studier 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.

Behandlingen av pasienter, særlig de med høyt risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pårørende/omsorgspersoner) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert adferd eller selvmordstanker, samt

uvanlige endringer i oppførsel, og til å søke medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Akatisi/psykomotorisk rastløshet

Bruk av SSRIer/SNRIer 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 lidelse kan en overgang inn i en manisk fase oppstå. Dersom pasienten går inn i en manisk fase bør citalopram seponeres.

Kramper

Kramper er en potensiell risiko ved bruk av antidepressiva. Citalopram skal seponeres hos enhver pasient som utvikler kramper. Citalopram bør unngås hos pasienter med ustabil epilepsi, og pasienter med kontrollert epilepsi bør monitoreres nøye. Citalopram skal seponeres dersom det er en økning i anfallshyppigheten.

Diabetes

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

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom er rapportert som en sjelden bivirkning ved bruk av SSRI. En kombinasjon av symptomer som agitasjon, tremor, myoklonus og hypertermi kan indikere utvikling av denne tilstanden. Behandlingen med citalopram bør straks avbrytes og symptomatisk behandling igangsettes.

Serotonerge legemidler

Citalopram bør ikke brukes sammen med legemidler med serotonerg effekt, slik som sumatriptan eller andre triptaner, tramadol, buprenorfin, oksitriptan og tryptofan.

Blødning

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

SSRIer/SNRIer kan øke risikoen for postpartumblødning (se punkter 4.6, 4.8).

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Det er begrenset klinisk erfaring ved samtidig administrering av SSRIer og ECT. Forsiktighet er derfor anbefalt.

Johannesurt

Bivirkninger kan bli mer vanlige ved samtidig bruk av citalopram og urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*). Citalopram og preparater med johannesurt bør derfor ikke tas samtidig (se pkt. 4.5).

Abstinenssymptomer ved seponering av SSRI behandling

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

Risikoen for abstinenssymptomer kan være avhengig av flere faktorer inkludert varighet av behandlingen, dosering og hvor raskt dosereduksjonen foretas. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi og følelse av elektrisk sjokk), søvnforstyrrelser (inkludert insomni og intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, forvirring, svetting, hodepine, diaré, palpitasjoner, følelsesmessig ustabilitet, irritabilitet og synsforstyrrelser er de mest vanlige rapporterte reaksjonene. Generelt er disse symptomene milde til moderate, men hos noen pasienter kan de bli svært 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 de hos noen pasienter kan være mer langvarige (2-3 måneder eller mer). Ved seponering anbefales det derfor at citalopram reduseres gradvis over flere uker eller måneder i henhold til pasientens behov (se ”Abstinenssymptomer ved seponering av SSRI”, pkt. 4.2)

Psykose

Behandling av psykotiske pasienter med depressive episoder kan øke de psykotiske symptomene.

Forlengelse av QT-intervall

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

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

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

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

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

Vinkelblokkglaukom/trangvinklet glaukom

SSRIer, inkludert citalopram, kan ha effekt på pupillestørrelse og resultere i mydriasis. Effekten av mydriasis har potensiale til å redusere øyevinkelen og resultere i økt intraokulært trykk og vinkelblokkglaukom, særlig i pasienter som er predisponerte. Citalopram bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med vinkelblokkglaukom eller som har hatt glaukom.

Seksuell dysfunksjon

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer)/serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (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.

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Citalopram bør forskrives i den minste effektive dose for å minimere risikoen for overdosering.

Søvnløshet og agitasjon kan forekomme tidlig i behandlingen. Dosejustering kan være til hjelp.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

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

Kontraindiserte kombinasjoner

Forlengelse av QT-intervall

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

MAO-hemmere

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

Tilfeller av alvorlige og noen ganger fatale reaksjoner er sett hos pasienter som fikk SSRI i kombinasjon med en monoaminooksidasehemmer (MAOH), inkludert irreversibel MAOH selegilin og reversibel MAOH linezolid (ikke-selektiv) og moklobemid (selektiv for type A), og hos pasienter som nylig har avsluttet behandling med SSRI og påbegynt behandling med MAOH.

Noen tilfeller utviste symptomer liknende de for serotonergt syndrom. Symptomer på en interaksjon mellom en aktiv substans og MAOH inkluderer: agitasjon, tremor, myoklonus og hypertermi.

Ved progresjon uten intervensjon kan tilstanden være dødelig på grunn av rabdomyolyse, sentral hypertermi med akutt multiorgansvikt, delirium og koma (se pkt. 4.3).

Pimozid

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

Kombinasjoner som krever forsiktighetsregler for bruk

Seleginil (selektiv MAO-B-hemmer)

En farmakokinetisk/farmakodynamisk interaksjonsstudie med samtidig administrasjon av 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 daglig) er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Serotonerge legemidler

Litium og tryptofan

Ingen farmakodynamiske interaksjoner har vært funnet i kliniske studier hvor citalopram har blitt gitt samtidig med litium. Det har imidlertid vært rapporter om forsterkede effekter når SSRIer ble gitt samtidig med litium eller tryptofan. Forsiktighet anbefales derfor ved samtidig bruk av citalopram og disse legemidlene. Rutinemessig overvåking av litiumnivåene bør fortsette som vanlig.

Samtidig administrering av serotonerge legemidler (f.eks. tramadol, buprenorfin, sumatriptan eller andre triptaner, oksitriptan og tryptofan) kan føre til forsterking av 5-HT-assosierte effekter. Inntil ytterligere informasjon er tilgjengelig, er samtidig bruk av citalopram og 5-HT-agonister, slik som sumatriptan og andre triptaner, ikke anbefalt.(se pkt. 4.4).

Johannesurt

Dynamiske interaksjoner mellom SSRIer og urtemedisinen johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan oppstå og resultere i en økning av bivirkninger (se pkt. 4.4). Farmakokinetiske interaksjoner har ikke vært undersøkt.

Blødning

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

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

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

Alkohol

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

Legemidler som forårsaker hypokalemi/hypomagnesemi

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

Legemidler som senker krampeterskelen

SSRI kan senke krampeterskelen. Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av andre legemidler som kan senke krampeterskelen (f.eks. antidepressiva (trisykliske antidepressiva, SSRI), antipsykotika, fenotiaziner, tioksantener og butyrofenoner), meflokin, bupropion og tramadol).

Farmakokinetiske interaksjoner

Biotransformasjon av citalopram til desmetylcitalopram er mediert av CYP2C19 (ca. 38 %), CYP3A4 (ca. 31 %) og CYP2D6 (ca. 31 %)-isoenzymene av cytokrom P450-systemet. Med det faktumet at citalopram metaboliseres av mer enn en CYP er det mindre sannsynlig at biotransformasjonen hemmes, fordi hemming av et enzym kan bli kompensert av et annet. Samtidig bruk av citalopram med andre legemidler til klinisk bruk gir derfor veldig liten sannsynlighet for farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner.

Mat

Absorpsjonen og andre farmakokinetiske egenskaper av citalopram har ikke vært rapportert å bli påvirket av mat.

Andre legemidlers effekt på citalopram farmakokinetikk

Samtidig administrering med ketokonazol (potent CYP3A4-hemmer) endret ikke citaloprams farmakokinetikk.

En farmakokinetisk interaksjonsstudie av litium og citalopram viste ingen farmakokinetiske interaksjoner (se også overfor).

Cimetidin

Cimetidin, en kjent enzymhemmer, forårsaket en svak økning i gjennomsnittlige steady state-nivåer av citalopram. Forsiktighet anbefales derfor ved administrering av høye doser citalopram i kombinasjon med høye doser av cimetidin.

Samtidig administrering av escitalopram (den aktive enantiomereren av citalopram) og omeprazol 30 mg en gang 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 reduksjon av citalopramdosen kan være nødvendig basert på monitorering av bivirkninger under samtidig behandling (se pkt. 4.4).

Metoprolol

Escitalopram (den aktive enantiomeren av citalopram) er en hemmer av enzymet CYP2D6. Forsiktighet bør utvises ved bruk av escitalopram i kombinasjon med legemidler som hovedsakelig metaboliseres via dette enzymet, og som har et smalt terapeutisk vindu, f.eks. flekainid, propafenon og metoprolol (når brukt ved hjertesvikt) eller enkelte CNS-virkende legemidler som i hovedsak metaboliseres via CYP2D6, f.eks. antidepressiva som desipramin, klomipramin og nortriptylin, eller antipsykotika som risperidon, tioridazin og haloperidol. Dosejustering kan være nødvendig. Samtidig administrering med metoprolol førte til en dobling av plasmanivåene til metoprolol, men ga ingen statistisk signifikant økning av metoprolols effekt på blodtrykk og hjerterytme.

Effekter av citalopram på andre legemidler

En farmakokinetisk/farmakodynamisk interaksjonsstudie med samtidig administrasjon av citalopram og metoprolol (substrat for CYP2D6) viste en dobling i metoprololkonsentrasjon, men ingen signifikant økning i effekten av metoprolol på blodtrykk og hjerterefrekvens i friske frivillige.

Citalopram og desmetylcitalopram er ubetydelige hemmere av CYP2C9, CYP2E1 og CYP3A4, og bare svake hemmere av CYP1A2 og CYP2C19, sammenlignet med andre SSRI fastslått som signifikante hemmere.

Levomepromazin, digoksin, karbamazepin

Ingen påvirkning eller kun små endringer uten klinisk relevans ble observert da citalopram ble gitt sammen med CYP1A2-substrater (klozapin og teofyllin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramin og mefenytoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin, risperidon) og CYP3A4 (warfarin, karbamazepin (og dets metabolitt karbamazepin-epoksid) og triazolam).

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble observert mellom citalopram og levomepromazin, digoksin (indikerer at citalopram verken induserer eller hemmer P-glykoprotein) eller karbamazepin og dets metabolitt karbamazepin-epoksid.

Desipramin, imipramin

I en farmakokinetisk studie ble det ikke påvist noen effekt på verken citalopram- eller imipraminnivå, selv om desipraminnivå, som er hovedmetabolitten av imipramin, var økt. Når desipramin kombineres med citalopram er det observert en økning i plasmakonsentrasjonen av desipramin. En reduksjon av desipramindosen kan være nødvendig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Publiserte data på gravide kvinner (utfallet av mer enn 2500 graviditeter) indikerer ingen økt risiko for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet. Likevel bør citalopram ikke brukes under graviditet hvis det ikke er strengt nødvendig, og kun etter nøye vurdering av nytte/risiko.

Nyfødte bør observeres dersom moren har brukt citalopram under siste del av svangerskapet, spesielt i tredje trimester. Brå seponering bør unngås under svangerskapet.

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

Epidemiologiske data kan tyde på at bruk av SSRIer 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 doblett) for postpartumblødning ved eksponering for SSRI/SNRI den siste måneden før fødsel (se punkter 4.4, 4.8).

Amming

Citalopram skilles ut i morsmelk. Det er anslått at det diende spedbarnet får i seg ca 5 % av morens daglige dose sett i forhold til morens vekt (i mg/kg). Ingen eller kun små hendelser har vært observert hos spedbarn. Informasjonen som foreligger er imidlertid utilstrekkelig for å vurdere risikoen for barnet.

Forsiktighet er anbefalt.

Mannlig fertilitet

Resultater fra dyrestudier har vist at citalopram kan påvirke spermkvaliteten (se pkt. 5.3). Humane enkeltrapporter for noen SSRIer har vist at effekten på spermkvaliteten er reversibel. Innvirkning på menneskers fertilitet har hittil ikke blitt observert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Citalopram Vitabalans har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Psykoaktive legemidler kan redusere dømmekraften og reaksjonsevnen i krisesituasjoner. Pasienter bør informeres om disse effektene og advares om at evnen til å kjøre bil og betjene maskiner kan påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger observert ved bruk av citalopram er vanligvis milde og forbigående. Bivirkninger er mest vanlige i de første en til to ukene av behandlingen, og vil normalt avta deretter.

Følgende bivirkninger er doseavhengige: Økt svette, munntørrehet, søvnløshet, søvnighet, diare, kvalme og tretthet.

Bivirkninger assosiert med SSRIer og/eller citalopram sett i enten $\geq 1\%$ av pasientene i en dobbeltblindet placekontrollert studie eller etter markedsføring er presentert nedenfor med MedDRA terminologi.

Klassifisering av bivirkningsfrekvens er som følger:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$),
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),
- Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$),
- Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$),
- Svært sjeldne ($< 1/10\,000$),
- ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA klassifisering	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer	Ikke kjent	Uhensiktsmessig utskillelse av antidiuretisk hormon, hyperprolaktinemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Redusert appetitt, vektreduksjon
	Mindre vanlige	Økt appetitt, vektøkning
	Sjeldne	Hyponatremi (se pkt. 4.4)

	Ikke kjent	Hypokalemi
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Agitasjon, redusert libido, uro, nervøsitet, forvirringstilstand, unormal orgasme (kvinner), unormale drømmer
	Mindre vanlige	Aggresjon, depersonalisering, hallusinasjoner, mani
	Ikke kjent	Panikkanfall, bruksisme, rastløshet, selvmordstanker, selvmordsatferd ¹
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Somnolens, søvnløshet, hodepine
	Vanlige	Tremor, parestesier, svimmelhet, konsentrasjonsvansker
	Mindre vanlige	Synkope
	Sjeldne	Kramper (grand mal), dyskinesi, smaksforstyrrelser
	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	Elektrokardiogram QT-forlengelse, ventrikulær arytmi inkludert "Torsade de pointes"
Karsykdommer	Sjeldne	Blødning
	Ikke kjent	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Gjesping
	Ikke kjent	Epitakse
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Munntørrhet, kvalme
	Vanlige	Diaré, oppkast, forstoppelse.
	Ikke kjent	Gastrointestinal blødning (inkludert rektalblødning)
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Hepatitt
	Ikke kjent	Unormale leverfunksjonstester
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Økt svetting
	Vanlige	Pruritus
	Mindre vanlige	Urtikaria, alopeci, utslett, purpura, lysømfintlighetsreaksjoner
	Ikke kjent	Ekkymose, angioødemer
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi, artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Vannlatningsproblemer
Lidelser i	Vanlige	Impotens, ejakuleringsforstyrrelser, ejakulasjonssvikt

kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Kvinner: Menorragi
	Ikke kjent	Kvinner: Metorragi, postpartumblødning ² Menn: Priapisme, galaktoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue
	Mindre vanlige	Ødem
	Sjeldne	Pyreksi

¹ Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsatferd er rapportert under behandling med citalopram eller rett etter seponering av behandlingen (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, hovedsakelig gjennomført hos pasienter i aldersgruppen 50 år og eldre, viser en økt risiko for beinfrakturer hos pasienter som bruker SSRI- og TCA-preparater. Mekanismen bak denne risikoen er ukjent.

Forlengelse av QT-intervall

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

Abstinenssymptomer ved seponering av SSRI behandling

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

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

Symptomer på overdose

Følgende symptomer har vært sett i rapporterte overdoseringer med citalopram: krampe, takykardi, søvnighet, QT-forlengelse, koma, oppkast, tremor, hypotensjon, hjerrestans, kvalme, serotonergt syndrom, agitasjon, bradykardi, svimmelhet, grenblokk, QRS-forlengelse, hypertensjon, mydriasis, torsade de pointes, stupor, svetting, cyanose, hyperventilering, atrie- og ventrikulære arytmier.

Behandling

Det finnes ikke noe kjent antidot mot citalopram. Behandling skal være symptomatisk og støttende. Aktivt kull, osmotisk virkende laksativ (slik som natriumsulfat) og mageskylling bør vurderes. Ved nedsatt bevissthet skal pasienten intuberes. EKG og vitale tegn skal overvåkes.

EKG-overvåking anbefales ved overdoser hos pasienter med kongestiv hjertesvikt/bradykardiarytmier, hos pasienter som samtidig bruker legemidler som forlenger QT-intervallet eller hos pasienter med endret metabolisme, f.eks. nedsatt leverfunksjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive serotoninreopptakshemmere

ATC-kode: N06AB04

Citalopram er et antidepressivum med sterk og selektiv hemmende virkning på opptaket av 5-hydroxytryptamin (5-HT, serotonin).

Virkningsmekanismer og farmakodynamiske effekter

Toleranse for den hemmende effekten av citalopram på 5-HT opptak oppstår ikke ved langvarig behandling. Den antidepressive effekten henger trolig sammen med spesifikk hemming av serotoninopptak i hjernens nerveceller.

Citalopram har nesten ingen effekt på nervecellens opptak av noradrenalin, dopamin og gammaaminosmørsyre. Citalopram viser ingen, eller bare svært liten affinitet for kolinerge, histaminerger og en rekke adrenerge, serotonerge og dopaminerger reseptorer. Citalopram er et bisyklisk isobenzofuran-derivat, som ikke er kjemisk beslektet med trisykliske eller tetrasykliske antidepressiva eller andre tilgjengelige antidepressiva. De viktigste metabolittene til citalopram er også, men i mindre grad, selektive serotoninreopptakshemmere. Det er ikke rapportert at metabolittene bidrar til den generelle antidepressive effekten.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika for den aktive substansen

Absorpsjon

Citalopram absorberes hurtig ved peroral administrering: maksimal plasmakonsentrasjon nås etter ca. 4 (1-7) timer. Absorpsjon er uavhengig av matinntak. Peroral biotilgjengelighet er ca. 80 %.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 12-17 l/kg. Plasmaproteinbindingsgraden for citalopram og dets metabolitter er under 80 %.

Biotransformasjon

Citalopram metaboliseres til demetylcitalopram, didemetylcitalopram, citalopram-N-oksidi og det deaminerte propionsyrederivatet. Propionsyrederivatet er farmakologisk inaktivt. Demetylcitalopram, didemetylcitalopram og citalopram-N-oksidi er selektive serotoninreopptakshemmere, men svakere enn den opprinnelige forbindelsen.

Hovedmetaboliserende enzym er CYP2C19. Noen bidrag fra CYP3A4 og CYP2D6 er mulig.

Eliminasjon

Plasmahalveringstiden er ca. 36 timer (28-42 timer). Plasmaclearance er ca. 0,3-0,4 l/min etter systemisk administrering og ca. 0,3-0,4 l/min etter peroral administrering. Citalopram utskilles

hovedsakelig via leveren (85 %), men delvis også via nyrene (15 %). 12-23 % av administrert citalopram utskilles uforandret i urinen. Leverclearance er ca. 0,3 l/min og nyreclearance er 0,05-0,08 l/min.

Steady-state konsentrasjoner oppnås etter 1-2 uker. En lineær sammenheng er vist mellom steady-state plasmakonsentrasjon og administrert dose. Ved en dose på 40 mg daglig nås en gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon på ca 300 nmol/l. Det er ingen klar sammenheng mellom plasmanivåer av citalopram og terapeutisk respons eller bivirkninger.

Karakteristika relatert til pasienter:

Eldre (>65 år)

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

Nedsatt leverfunksjon

Citalopram utskilles saktere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Plasmahalveringstiden for citalopram er ca. dobbelt så lang, og steady-state konsentrasjonen ca dobbelt så høy sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Citalopram utskilles saktere hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon, uten noe større innvirkning på farmakokinetikk til citalopram. For øyeblikket finnes det ingen tilgjengelig informasjon vedrørende behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.2).

Polymorfisme

Det er observert at langsomme metaboliserere av CYP2C19 har dobbelt så høye plasmakonsentrasjoner av escitalopram sammenlignet med de som har normal metabolisme. Ingen relevante endringer i eksponeringen ble observert hos langsomme metaboliserere av CYP2D6 (se pkt. 4.2)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet eller karsinogenitet. Fosfolipidose ble observert i flere organer hos rotte etter gjentatte administreringer. Effekten er reversibel ved seponering. I dyreforsøk har opphopning av fosfolipider vært sett i langtidsstudier med mange kationamfofile substanser. Den kliniske betydningen av disse funnene er ikke klarlagt.

Reproduktive toksikologistudier hos rotter viste skjelettforandringer hos avkommet, men ingen økt forekomst av misdannelser. Effektene kan være relatert til den farmakologiske aktiviteten eller et resultat av toksisitet hos mor. Peri-og postnatale studier har vist redusert overlevelse hos avkom i dieperioden. Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent.

Dyrestudier har vist at citalopram medfører en reduksjon i fertilitets- og graviditetsindeks, reduksjon i antallet implantasjoner og unormal spermie ved eksponering som er godt i overkant av human eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Mannitol (E421)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Polydekstrose
Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Makrogol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10, 14, 20, 30, 60 og 100 tabletter i blisterpakninger (PVC/PVdC/Al).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vitalbans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
FINLAND

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-7212

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

23.03.2011 / 19.11.2015

10. OPPDATERINGSDATO

11.04.2024