

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10 mg tablett: 1 tablett inneholder citalopramhydrobromid tilsvarende 10 mg citalopram.

20 mg tablett: 1 tablett inneholder citalopramhydrobromid tilsvarende 20 mg citalopram.

40 mg tablett: 1 tablett inneholder citalopramhydrobromid tilsvarende 40 mg citalopram.

Hjelpestoff med kjent effekt:

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Beskrivelse av tablettene:

10 mg tablett: hvit, bikonveks, rund, filmdrasjert tablett, merket med A på den ene siden og 05 på den andre siden.

20 mg tablett: hvit, bikonveks, kapselformet, filmdrasjert tablett, merket med A på den ene siden og 06 på den andre siden (delestrek mellom 0 og 6). Tabletten kan deles i to like doser.

40 mg tablett: hvit, bikonveks, kapselformet, filmdrasjert tablett, merket med A på den ene siden og 07 på den andre siden (delestrek mellom 0 og 7). Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av alvorlige depressive episoder.

Behandling av panikkklidelser med eller uten agorafobi.

Behandling av tvangslidelse (OCD).

Profylakse ved tilbakevendende depressive episoder.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Depresjon:

Voksne:

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

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

Varighet av behandlingen:

Det tar vanligvis ca. 2-4 uker å oppnå respons på behandling. Behandlingen med antidepressiva er symptomatisk, og når remisjon er oppnådd er det vanligvis nødvendig med en behandlingsperiode på

minst 6 måneder for å unngå tilbakefall. Hos pasienter med tilbakevendende (unipolare) depressive episoder kan det være behov for behandlingen i flere år for å unngå nye episoder.

Panikktilstander:

Voksne:

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

Varighet av behandlingen:

Ved behandling av panikktilstander oppnås maksimal effekt etter ca. 3 måneders behandling, og effekt kan opprettholdes med fortsatt behandling.

Tvangslidelser:

Voksne:

En startdose på 20 mg daglig anbefales. Avhengig av pasientens individuelle respons kan dosen økes til maksimalt 40 mg daglig.

Varighet av behandlingen:

Ved behandling av tvangslidelser oppnås effekt etter 2-4 ukers behandling og fortsatt behandling forbedrer responsen.

Profylakse:

Varigheten av profylaktisk behandling er individuell, men vanligvis flere år. Behandlingen skal seponeres forsiktig for å unngå mulige tilbakefall.

Eldre (> 65 år):

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

Pediatrisk populasjon:

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

Nedsatt nyrefunksjon:

Dosejustering er ikke nødvendig ved tilfeller av lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det anbefales å utvise forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLCR < 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).

Langsomme omsettere via CYP2C19:

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

Seponeringssymptomer ved seponering av behandling:

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

Administrasjonsmåte

Citalopram Orion tabletter administreres som en enkeltdose daglig. Doseringen er individuell på grunn av variasjon i nivåer ved steady state for ulike pasienter. Citalopram Orion tabletter kan tas med eller uten mat. Tablettene skal tas med væske.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)

Det har vært tilfeller som minner om serotonergt syndrom hos pasienter som samtidig ble behandlet med MAO-hemmere.

Citalopram bør ikke gis til pasienter som behandles med MAO-hemmere, inkludert selegilin i daglige doser som overskrider 10 mg/dag. Citalopram bør ikke gis før 14 dager etter seponering av en irreversibel MAO-hemmer eller før den tiden etter seponering av en reversibel MAO-hemmer som er spesifisert i preparatomtalen til MAO-hemmeren. Behandling med en MAO-hemmer skal ikke påbegynnes før 7 dager etter seponering av citalopram (se pkt. 4.5).

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

Citalopram er kontraindisert hos pasienter med kjent forlengelse av QT-intervall eller kongenitalt langt QT-syndrom.

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Bruk hos barn og ungdom under 18 år:

Citalopram Orion bør ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år. Selvmordsrelatert oppførsel (selvmordsforsøk og selvmordstanker) og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell adferd og sinne) var sett oftere i kliniske studier hos barn og ungdom behandlet med 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 selvmordssymptomer. I tillegg foreligger det ikke langtids sikkerhetsdata hos barn og unge med hensyn til vekst, modning samt kognitiv- og adferdsutvikling.

Serotonergt syndrom:

Citalopram skal ikke brukes samtidig med andre legemidler som er kjent for å ha serotonerge effekter, slik som triptaner (inkludert sumatriptan og oksitriptan), opioider (inkludert tramadol) og tryptofan. Serotonergt syndrom har blitt rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter som bruker SSR-er. Kombinasjonen av symptomer som inkluderer agitasjon, tremor, myoklonus og hypertermi kan indikere utvikling av serotonergt syndrom (se pkt. 4.5). Dersom serotonergt syndrom mistenkes skal behandling med citalopram seponeres umiddelbart og symptomatisk behandling startes.

Paradoksalt angst:

Enkelte pasienter med panikklidelser kan oppleve intensiverte angstsymptomer i starten av behandlingen med antidepressiva. Denne paradoksale reaksjonen går vanligvis over i løpet av de første to ukene av oppstarten av behandlingen. En lav startdose er anbefalt for å redusere sannsynligheten for en paradoksalt anxiogen effekt (se pkt. 4.2).

Hyponatremi:

Hyponatremi som sannsynligvis kommer av utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH) har blitt rapportert som en sjelden bivirkning ved bruk av SSRIer, og reverseres generelt ved seponering av behandling. Eldre kvinnelige pasienter ser ut til å ha spesielt høy risiko.

Seponeringssymptomer ved seponering av behandling:

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

Risikoen for seponeringssymptomer kan være avhengig av flere faktorer inkludert varighet av behandlingen, dosering og hvor raskt dosereduksjonen foretas. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi), 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 rapportert etter seponering av SSRIer/SNRIer.

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 i sjeldne tilfeller rapportert slike symptomer hos pasienter som ved en feiltagelse har glemt en dose. Generelt er disse symptomene selvbegrensende og går over av seg selv i løpet av 2 uker, selv om de hos noen pasienter kan være mer langvarige (2-3 måneder eller mer). Ved seponering anbefales det derfor at citalopramdosen reduseres gradvis over flere uker eller måneder i henhold til pasientens behov (se pkt. 4.2).

Selvmod/selvmodstanker eller klinisk forverring:

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

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

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

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

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

Mani:

Hos pasienter med bipolar lidelse, kan en endring mot manisk fase forekomme. Citalopram bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har hatt mani/hypomani. Dersom pasienten går inn i en manisk fase, skal citalopram seponeres og hensiktsmessig behandling igangsettes.

Krampeanfall:

Det foreligger potensiell risiko for krampeanfall ved bruk av antidepressiva. Behandlingen med citalopram bør seponeres hos pasienter som får krampeanfall. Behandling med citalopram bør unngås hos pasienter med ustabil epilepsi, og pasienter med kontrollert epilepsi bør overvåkes nøye. Behandlingen med citalopram bør avbrytes dersom det er en økning i anfallshyppighet.

Blødninger:

Det er rapportert om forlenget blødningstid og/eller blødningsforstyrrelser som ekkymose, gynekologiske blødninger, gastrointestinale blødninger og andre blødninger i hud eller slimhinner under behandling med 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 risikoen for blødninger, samt hos pasienter som har hatt blødningsforstyrrelser tidligere (se pkt. 4.5).

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

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

Diabetes:

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

Johannesurt:

Bivirkninger kan opptre oftere ved samtidig bruk av citalopram og plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*). Citalopram og johannesurt bør derfor ikke tas samtidig (se pkt. 4.5).

Akatisi/psykomotorisk uro:

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.

Psykose:

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

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:

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

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

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

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

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

Trangvinkelglaukom:

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

Hjelpestoffer:

Laktose:

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

Natrium:

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner:

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

Kontraindiserte kombinasjoner:

MAO-hemmere

Samtidig bruk av citalopram og MAO-hemmere kan forårsake 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 (MAO-hemmer), inkludert den irreversible MAO-hemmeren selegilin og de reversible MAO-hemmerne linezolid og moklobemid, og hos pasienter som nylig har avsluttet behandling med SSRI og påbegynt behandling med MAO-hemmer. Enkelte pasienter viste tegn som lignet på serotonergt syndrom. Symptomer på interaksjon med MAO-hemmer omfatter hypertermi, rigiditet, myklonus, autonom ustabilitet og mulige raske fluktasjoner i vitale tegn, endringer i mental status inkludert forvirring, irritabilitet og ekstrem agitasjon, som kan utvikle seg til delirium og koma (se pkt. 4.3).

Forlengelse av QT-intervall

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

Pimozid

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

Kombinasjoner som krever forsiktighet ved bruk:

Selegilin

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

Linezolid

Linezolid er et antibiotikum og en svak MAO-hemmer, og bør ikke gis til pasienter som blir behandlet med citalopram (se pkt. 4.3).

Legemidler som øker blødningsrisikoen

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

Johannesurt

Dynamiske interaksjoner mellom SSRIer og det plantebaserte legemidlet johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan forekomme, noe som resulterer i bivirkninger (se pkt. 4.4). Farmakokinetiske interaksjoner er ikke undersøkt.

Serotonerge legemidler

Samtidig administrering av serotonerge legemidler som f.eks. opioider (inkludert tramadol), triptaner (inkludert sumatriptan og oksitriptan) kan resultere i serotonergt syndrom. Samtidig bruk av citalopram og 5-HT-agonister er ikke anbefalt før mer informasjon er tilgjengelig (se pkt. 4.4).

Litium og tryptofan

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

Alkohol

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

Legemidler som induserer hypokalemi/hypomagnesemi

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av legemidler som induserer hypokalemi/hypomagnesemi, da dette kan øke risikoen for maligne arytmier (se pkt. 4.4).

Legemidler som reduserer terskelen for kramper

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

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

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

Farmakokinetiske interaksjoner:

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

Mat

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

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til citalopram:

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

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

Cimetidin

Cimetidin, en potent CYP2D6, 3A4 og 1A2-enzymhemmer, ga en moderat økning i gjennomsnittlig steady state-nivåer av citalopram. Forsiktighet anbefales ved administrering av citalopram i kombinasjon med cimetidin.. Samtidig administrering av escitalopram (den aktive enantiomeren av citalopram) og omeprazol 30 mg én gang daglig (en CYP2C19-hemmer) førte til moderat (ca. 50 %) økning i plasmakonsentrasjonen til escitalopram. Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig bruk av CYP 2C19-hemmere (f.eks. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) eller cimetidin. En reduksjon i citalopramdosen kan være nødvendig basert på overvåking av bivirkninger ved samtidig bruk av CYP2C19-hemmere.

Metoprolol

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

Effekten av citalopram på andre legemidler:

En farmakokinetisk/farmakodynamisk interaksjonsstudie med samtidig administrering av citalopram og metoprolol (et CYP2D6-substrat) førte til en dobling i plasmanivåene av metoprolol, men ingen statistisk signifikant økning i effekten av metoprolol på blodtrykk eller hjerterefrekvens ble sett hos friske frivillige. Det anbefales å utvise forsiktighet når citalopram administreres sammen med metoprolol. Dosejustering kan være nødvendig.

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

Levopromazin, digoksin, karbamazepin

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

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

Desipramin, imipramin

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Publiserte data fra gravide kvinner (flere enn 2500 fødte barn ble eksponert) indikerer ingen misdannelser pga. føtal/neonatal toksisitet. Citalopram bør likevel ikke brukes under graviditet hvis ikke det er absolutt nødvendig og kun etter nøye vurdering av nytte-risiko.

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

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

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

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 skilles ut i morsmelk. Det er anslått at det diende spedbarnet vil få 5 % av vektrelatert maternal daglig dose (i mg/kg). Ingen eller kun mindre reaksjoner er observert hos spedbarn. Eksisterende informasjon er imidlertid utilstrekkelig for å vurdere risikoen for barnet. Forsiktighet anbefales.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Citalopram har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Psykoaktive legemidler kan redusere dømmekraften og reaksjonsevnen ved akutte situasjoner. Pasienten bør informeres om disse effektene og advares om at evnen til å kjøre bil og betjene maskiner kan påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene som er observert med citalopram er vanligvis midle og forbigående. De er mest hyppig forekommende i løpet av de første én til to ukene av behandlingen og avtar vanligvis deretter.

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

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

MedDRA Organklasse- system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer						Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet						Overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer						Utilstrekkelig ADH-sekresjon, hyperprolaktinemi
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt, vekttap	Økt appetitt, vektøkning	Hyponatremi		Hypokalemi
Psykiatriske lidelser		Agitasjon, tap av libido, angst, nervøsitet, forvirring, unormale drømmer, unormal orgasme (kvinner)	Aggresjon, depersonalisering, hallusinasjon, mani, eufori, økt libido			Panikkanfall, bruksisme, rastløshet, selvmords-tanker og selvmordsrelatert adferd ¹
Nevrologiske sykdommer	Somnolens, insomni, hodepine	Tremor, parestesi, svimmelhet,	Synkope	Konvulsjon grand mal, dyskinesi,		Konvulsjoner, serotonergt syndrom,

MedDRA Organklasse- system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
		oppmerksom- hetforstyrrelse		smaks- forstyrrelser		ekstrapyramidal forstyrrelse, akatisi, bevegelses- forstyrrelse
Øye-sykdommer			Mydriasis			Syns- forstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus				
Hjertesykdom- mer			Bradykardi, takykardi			QT-forlengelse, vetrikulær arytmi inkludert "torsade de pointes"
Karsyk-dommer				Blødninger		Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum		Gjesping,				Epistakse
Gastro- intestinale sykdommer	Kvalme, munntørhet	Diaré, forstoppelse, oppkast				Gastrointestinal blødning (inkludert rektalblødning)
Sykdommer i lever og galleveier				Hepatitt		Unormale lever- funksjonstester
Hud- og underhuds- sykdommer	Økt svetting	Kløe	Urtikaria, alopesi, utslett, purpura, lys- ømfintlighets- reaksjon			Angioødemer, ekchymose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi, artralgi				
Sykdommer i nyre og urinveier			Urinretensjon			
Lidelser i kjønnsorganer og bryst- sykdommer		Impotens, ejakulasjons- forstyrrelser, ejakulasjons- svikt	Kvinner: Menoragi			Galaktoré Kvinner: Metroragi, postpartum- blødning ² Menn: Priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på ad- ministrasjons- stedet		Utmattelse	Ødem	Feber		

¹⁾ Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd 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, 4.6).

QT-forlengelse

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

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.

Seponeringssymptomer ved seponering av behandling:

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

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet

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

Symptomer

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Citalopram er et racemat og dets S-enantiomer har en farmakologisk effekt. Farmakodynamisk effekt er spesifikt relatert til potent og selektiv hemming av reopptak av serotonin (5-HT) med høy affinitet til det primære bindingssetet. Det bindes også til et allosterisk bindingssete på transportøren av serotonin, men med 1000 ganger lavere affinitet. Toleranse overfor den hemmende effekten på reopptaket av 5-HT induseres ikke av langvarig behandling med citalopram.

Farmakodynamiske effekter

Citalopram har ingen eller, eller svært liten, effekt på reopptak av noradrenalin (NA), dopamin (DA) og gammaaminosmørsyre (GABA). Citalopram har ingen eller, eller svært liten, affinitet overfor serotoninreseptorene 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminreseptorene D₁ og D₂, alfa₁-, alfa₂-, beta-adrenerge reseptorer, histaminreseptorene H₁ og muskarinerge kolinerge reseptorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Undertrykking av REM (rapid eye movement)-søvn regnes som en prediktor for antidepressiv aktivitet. Citalopram undertrykker REM-søvn og øker dyp søvn med langsomme hjernebølger.

Citalopram antas ikke å ha noen effekt på hjerteledningssystemet eller blodtrykket.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Citalopram er et racemat hvor S-enantiomeren er ansvarlig for den farmakodynamiske effekten. De farmakokinetiske egenskapene er basert på racematet.

Absorpsjon

Citalopram absorberes nesten fullstendig og uavhengig av matinntak. Maksimalt plasmanivå oppnås etter ca. 4 timer (1-6 timer) etter administrering. Oral biotilgjengelighet er ca. 80 %.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Citalopram metaboliseres til desmetylcitalopram, didesmetylcitalopram, citalopram-N-oksid og det deaminerte propionsyrederivatet. De primære metaboliserende enzymene er CYP2C19 og CYP3A4.

Uendret citalopram er den dominerende forbindelsen i plasma. Hovedmetabolittene til citalopram, desmetylcitalopram og didesmetylcitalopram, er begge aktive, men de er mindre potente og mindre selektive sammenlignet med citalopram. De anses ikke å bidra til den antidepressive effekten.

Eliminasjon

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

Linearitet

Kinetikken er lineær. Plasmakonsentrasjoner ved steady-state oppnås etter 1-2 uker og kan variere individuelt med 4 ganger så mye. Det er ikke noe tydelig forhold mellom citaloprams plasmanivåer og den terapeutiske responsen eller bivirkninger.

Eldre pasienter (> 65 år)

Det er funnet lengre halveringstider (1,5-3,75 dager) og redusert clearance (0,08-0,3 l/min) hos eldre pasienter på grunn av nedsatt metabolisme. Plasmanivåer ved steady state er dobbelt så høye hos eldre sammenlignet med yngre pasienter som får samme dose (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Citalopram elimineres langsommere hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon, uten noen store utfall for farmakokinetikken til citalopram. For tiden foreligger det ingen informasjon om behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 20 ml/min).

Polymorfisme

Det er sett at plasmakonsentrasjoner av den aktive enantiomeren var dobbelt så høy hos de med langsom omsetning via CYP2C19 sammenlignet med raske omsettere. Ingen signifikante endringer i eksponeringen er sett hos de med langsom omsetning via CYP2D6 (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Citalopram har lav akutt toksisitet.

Kronisk toksisitet

I studier på kronisk toksisitet var det ingen funn av betydning for terapeutisk bruk av citalopram. Basert på data fra studier på reproduksjonstoksitet (segment I, II og III) er det ingen grunn til å ha spesielle bekymringer for bruken av citalopram hos fertile kvinner.

Data fra dyrestudier har vist at citalopram førte til redusert fertilitets- og drektighetsindeks, redusert antall implantasjoner og unormale spermier ved eksponeringsnivåer som overskrider human eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Maisstivelse

Laktosemonohydrat

Kopovidon

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose

Makrogol

Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blister: 4 år.

Boks: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/AL-blisterpakninger

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

HDPE- plastboks:

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

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Citalopram Orion 10 mg: 06-4251

Citalopram Orion 20 mg: 06-4252

Citalopram Orion 40 mg: 06-4253

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12 mars 2011

Dato for siste fornyelse: 24 februar 2011

10. OPPDATERINGSDATO

01.04.2025