

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Cipramil 10 mg filmdragerade tabletter.

Cipramil 20 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cipramil 10 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 12,49 mg citalopramhydrobromid motsvarande 10 mg citalopram.

Cipramil 20 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 24,98 mg citalopramhydrobromid motsvarande 20 mg citalopram.

Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat 18,4 mg respektive 23,1 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

10 mg: vit, rund, märkt med "CL" på ena sidan.

20 mg: vit, oval med brytskåra, märkt med "C" och "N" symmetriskt vid skåran.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Egentlig depression med melankoli. Djupa eller långvariga egentliga depressioner utan melankoli. Paniksyndrom med eller utan agorafobi. Tvångssyndrom. Profylax mot återfall eller nya episoder med depression.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Depression

Vuxna

Cipramil administreras som en oral engångsdos på 20 mg dagligen. Dosen kan, beroende på patientens terapisvar, ökas till maximalt 40 mg dagligen.

Behandlingens varaktighet

Vanligen krävs 2-4 veckors behandling för att uppnå ett behandlingssvar. Behandling med antidepressiva är symtomatisk och sedan remission uppnåtts krävs vanligen en fortsatt behandlingsperiod på minst 6 månader för att undvika återfall. Hos patienter med återkommande depression (unipolär) kan underhållsbehandling behövas under flera års tid för att undvika nya episoder.

Paniksyndrom

Vuxna

En oral engångsdos på 10 mg dagligen rekommenderas under den första veckan innan dosen ökas till 20 mg dagligen. Dosen kan, beroende på patientens terapisvar, ökas till maximalt 40 mg dagligen.

Behandlingens varaktighet

Maximal effekt av citalopram vid paniksyndrom kommer efter ca 3 månader och effekten bibehålls under den fortsatta behandlingen.

Tvångssyndrom

Vuxna

En initial dos på 20 mg dagligen rekommenderas. Dosen kan, beroende på patientens terapisvar, ökas till maximalt 40 mg dagligen.

Behandlingens varaktighet

Effekten vid tvångssyndrom kommer efter 2-4 veckor och ytterligare förbättring ses under fortsatt behandling.

Profylax

Vid profylax är behandlingstiden individuell, ofta årslång. När behandlingen avslutas ska utsättning ske under noggrann kontroll med tanke på recidivrisk.

Äldre (>65 år)

Hos äldre patienter bör en halverad initial dos användas, t.ex. 10-20 mg dagligen. Den rekommenderade maxdosen till äldre är 20 mg per dag.

Barn och ungdomar (<18 år)

Citalopram rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Justering av dosen är inte nödvändig till patienter med milt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CL_{CR} mindre än 30 ml/minut) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

För patienter med milt eller måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas en initial dos på 10 mg dagligen de första två veckorna av behandlingen. Beroende på terapisvar kan dosen därefter ökas till maximalt 20 mg per dag. Försiktighet och extra varsam dositering rekommenderas hos patienter med kraftigt försämrad leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Långsamma metabolisera avseende CYP2C19

Till kända långsamma metabolisera avseende CYP2C19 rekommenderas en initial dos av 10 mg dagligen de första 2 veckorna av behandlingen. Dosen kan, beroende på patientens terapisvar, ökas till maximalt 20 mg dagligen (se avsnitt 5.2).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling.

Hastigt avbrytande av behandling bör undvikas. Då behandling med Cipramil ska upphöra bör dosen minskas gradvis över en period av minst en till två veckor för att minska risken för utsättningssymtom (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan dosen åter minskas, i en mer gradvis takt.

Administreringssätt

Cipramil administreras en gång dagligen. Doseringen är individuell eftersom steady-state nivåerna varierar mellan olika individer. Cipramil kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

MAO-hämmare (monoaminoxidashämmare)

Samtidig behandling med MAO-hämmare har hos vissa patienter resulterat i symtom liknande de vid serotonergt syndrom.

Citalopram ska inte ges till patienter som står på MAO-hämmare (inklusive selegilin i doser över 10 mg dagligen). Citalopram ska inte ges till patienter förrän 14 dagar efter avslutad behandling med en irreversibel MAO-hämmare eller den tid som anges i produktinformationen för reversibel MAO-hämmare (RIMA). Behandling med MAO-hämmare bör inte inledas förrän 7 dagar efter avslutad behandling med citalopram (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med linezolid är kontraindicerat om inte möjlighet till nära övervakning föreligger och blodtrycket kontrolleras (se avsnitt 4.5).

Citalopram är kontraindicerat till patienter med en känd förlängning av QT-intervallet eller med medfött långt QT-syndrom.

Citalopram är kontraindicerat tillsammans med andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling av äldre patienter och patienter med nedsatt njur- och leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Användning hos barn och ungdomar under 18 år

Cipramil ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient under 18 år, ska patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Serotonergt syndrom

Citalopram ska inte användas samtidigt med läkemedel med serotonerga effekter såsom triptaner (inklusive sumatriptan och oxitriptan), opioider (inklusive tramadol) och tryptofan. I sällsynta fall har serotonergt syndrom rapporterats hos patienter som använder SSRI. En kombination av symtom som agitation, tremor, myoklonier och hypertermi kan indikera utveckling av detta tillstånd (se avsnitt 4.5). Skulle detta inträffa ska behandlingen med citalopram avbrytas och symtomatisk behandling insättas.

Paradoxal ångest

En del patienter med paniksyndrom kan uppleva ökade ångestsymtom vid insättning av antidepressiva medel. Denna reaktion brukar avta inom två veckor, under pågående behandling. En låg initialdos rekommenderas för att minska risken för ångestökande effekt (se avsnitt 4.2).

Hyponatremi

Hyponatremi, sannolikt orsakad av för hög insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH), har rapporterats som en sällsynt biverkning vid användning av SSRI-preparat och är vanligtvis reversibelt om behandlingen avbryts. Äldre kvinnliga patienter förefaller ha en högre risk att drabbas.

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett abrupt (se avsnitt 4.8). I en återfallspreventions-studie med citalopram förekom biverkningar i samband med behandlingens avbrytande hos 40 % av patienter som behandlades med aktiv substans jämfört med 20 % av de patienter som fortsatte behandlingen med citalopram.

Risken för utsättningssymtom kan vara beroende av flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive insomnia och intensiva drömmar), agitation eller ångest,

illamående och/eller kräkningar, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell instabilitet, irritabilitet och synstörningar är de vanligast rapporterade reaktionerna.

Vanligtvis är dessa symtom milda till måttliga men kan hos vissa patienter vara svåra. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men sådana symtom har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2-3 månader eller mer). Det är därför tillrådligt att Cipramil trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2).

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskaador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd för vilka Cipramil förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iakttas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iakttas vid behandling av patienter med andra psykiatriska sjukdomar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, ska följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Mani

Hos patienter med manodepressiv sjukdom kan en förskjutning ske mot en manisk fas. Citalopram ska sättas ut vid maniska symtom och adekvat behandling initieras.

Kramper

Det förekommer en potentiell risk för kramper hos antidepressiva läkemedel. Behandlingen med citalopram ska avbrytas om en patient utvecklar kramper. Citalopram ska undvikas hos patienter med okontrollerad epilepsi och patienter med behandlad epilepsi ska följas noggrant. Behandlingen med citalopram ska avslutas om det sker en ökning av krampfrekvensen.

Blödningar

Det föreligger rapporter om kutan blödningstid och/eller avvikande blödningar i form av ekkymoser, gynekologiska blödningar, gastrointestinala blödningar och andra kutana eller mukösa blödningar vid behandling med SSRI (se avsnitt 4.8). SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6 och 4.8). Försiktighet rekommenderas till patienter som tar SSRI, speciellt vid samtidig behandling med aktiva substanser som påverkar trombocyternas funktion eller andra aktiva substanser som kan öka risken för blödning, samt hos patienter med tidigare blödningshistorik (se avsnitt 4.5).

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Det föreligger liten erfarenhet från samtidig behandling med SSRI och ECT, varför försiktighet rekommenderas.

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med en SSRI påverka glukoskontrollen. Doseringen av insulin och/eller perorala antidiabetika kan behöva justeras.

Johannesört

Förekomsten av biverkningar kan öka vid samtidig användning av citalopram och (traditionellt) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*). Citalopram och johannesört ska därför inte användas samtidigt (se avsnitt 4.5).

Akatisi (psykomotorisk oro)

Behandling med SSRI/SNRI har associerats med utveckling av akatisi som karaktäriseras av en känsla av rastlöshet och psykomotorisk ständig oro, såsom oförmåga att ens sitta eller stå still. Det uppträder företrädesvis inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

Psykosor

Behandling av psykotiska patienter med depressiva episoder kan förvärra de psykotiska symtomen.

Sexuell dysfunktion

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om långvarig sexuell dysfunktion där symtomen har kvarstått trots utsättning av SSRI-/SNRI-preparat.

Förlängning av QT-intervallet

Citalopram har visat sig orsaka en dosberoende förlängning av QT-intervallet. Fall av förlängda QT-intervall och ventrikulär arytm, inklusive Torsade de Pointes, har rapporterats efter lanseringen, främst hos kvinnliga patienter med hypokalemi eller som redan har förlängning av QT-intervallet eller andra hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 och 5.1).

Försiktighet tillråds för patienter med signifikant bradykardi eller hos patienter som nyligen haft hjärtinfarkt eller har okompenserad hjärtsvikt.

Elektrolytiska rubbningar såsom hypokalemi och hypomagnesemi ökar risken för maligna arytmier och bör åtgärdas innan behandlingen med citalopram påbörjas.

Vid behandling av patienter med stabil hjärtsjukdom bör ett EKG övervägas innan behandlingen påbörjas.

Om tecken på hjärtarytm uppstår under behandlingen med citalopram ska behandlingen avslutas och ett EKG utföras.

Trångvinkelglaukom

SSRI läkemedel inklusive citalopram kan ha en effekt på pupillstorleken vilket leder till mydriasis. Denna mydriatiska effekt kan minska ögonvinkeln vilket resulterar i ökat intraokulärt tryck och trångvinkelglaukom, särskilt hos predisponerade patienter. Citalopram bör därför användas med försiktighet hos patienter som har trångvinkelglaukom eller tidigare anamnes på glaukom.

Hjälpämnen

Cipramil innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

På farmakodynamisk nivå har fall av serotonergt syndrom rapporterats för citalopram, moklobemid och buspiron.

Kombinationer som är kontraindicerade:

MAO-hämmare

Citalopram ska ej ges till patienter som behandlas med monoaminooxidashämmare (MAO-hämmare), då samtidig behandling kan ge allvarliga biverkningar, inklusive framkalla serotonergt syndrom (se avsnitt 4.3).

Fall av allvarliga och ibland fatala reaktioner har rapporterats hos patienter som tar SSRI samtidigt med MAO-hämmare, inklusive den irreversibla MAO-hämmaren selegilin och de reversibla MAO-hämmarna linezolid och moklobemid och hos patienter som nyligen har avslutat behandling med SSRI och påbörjat behandling med en MAO-hämmare. Vissa av de rapporterade fallen har likheter med serotonergt syndrom. Symtom på en interaktion med en aktiv substans och MAO-hämmare inkluderar: hypertermi, rigiditet, myokloni, autonom instabilitet med möjliga snabba fluktuationer av vitala tecken, förändring i mental status inklusive konfusion, irritabilitet och extrem agitation som övergår till delirium och koma (se avsnitt 4.3).

Förlängning av QT-intervallet

Farmakokinetiska och farmakodynamiska studier mellan citalopram och andra läkemedel som förlänger QT-intervallet har inte genomförts. En additiv effekt av citalopram och dessa läkemedel kan inte uteslutas. Därför är citalopram i samtidig behandling med läkemedel som förlänger QT-intervallet, såsom Klass 1A och III antiarytmika, antipsykotika (t.ex. fenotiazina, pimozid, haloperidol), tricykliska antidepressiva, vissa antimikrobiella läkemedel (t.ex. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin IV, pentamidin, behandling av malaria, särskilt halofantrin), vissa antihistaminer (astemizol, mizolastin) etc., kontraindicerat.

Pimozid

Samtidig behandling med 2 mg singeldos pimozid hos försökspersoner behandlade med racemiskt citalopram 40 mg/dag i 11 dagar orsakade en ökning i pimozids AUC och C_{max} , fastän inte konsekvent under studiens gång. Samadministreringen av pimozid och citalopram orsakade en genomsnittlig ökning av QTc intervallet på ungefär 10 millisekunder. På grund av att interaktionen observerades vid en låg dos av pimozid, är samtidig administrering av citalopram och pimozid kontraindicerat.

Kombinationer som kräver försiktighet:

Selegilin

En farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktionsstudie med samtidig administrering av citalopram (20 mg dagligen) och selegilin (10 mg dagligen) (en selektiv MAO-B hämmare) uppvisade inga kliniskt relevanta interaktioner. Samtidig användning av citalopram och selegilin (i doser över 10 mg dagligen) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Linezolid

Linezolid är ett antibiotikum och en svag MAO-hämmare och ska inte ges till patienter som behandlas med citalopram (se avsnitt 4.3).

Blödningar

Försiktighet rekommenderas hos patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia, läkemedel som påverkar trombocyternas funktion, såsom icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), acetylsalicylsyra, dipyridamol och tiklopidin eller andra läkemedel (t.ex. atypiska antipsykotika) som kan öka risken för blödningar (se avsnitt 4.4).

Johannesört

Förekomsten av biverkningar kan öka vid samtidig användning av SSRI och (traditionellt) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt 4.4). Farmakokinetiska interaktioner har inte undersökts.

Serotonergt verkande läkemedel

Samtidig administrering med serotonerga läkemedel t.ex. opioider (inklusive tramadol) och triptaner (inklusive sumatriptan och oxitriptan) kan leda till serotonergt syndrom. Samtidig användning med 5-HT agonister rekommenderas inte tills ytterligare information finns tillgänglig (se avsnitt 4.4).

Litium och tryptofan

Inga farmakodynamiska interaktioner har noterats i kliniska studier där citalopram har givits tillsammans med litium. Det föreligger dock rapporter om förstärkta effekter när SSRI har givits tillsammans med litium eller tryptofan. Därför rekommenderas försiktighet vid samtidig administrering av SSRI och dessa läkemedel. Rutinmässig övervakning av litiumnivåerna ska fortsätta som vanligt.

Alkohol

Inga farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner har visats mellan citalopram och alkohol. Som för andra psykofarmaka rekommenderas dock inte kombination med alkohol.

Läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi

Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi, då dessa tillstånd ökar risken för maligna arytmier (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som sänker krampröskeln

SSRI kan sänka krampröskeln. Vid samtidig användning med andra läkemedel som kan sänka krampröskeln (t.ex. antidepressiva [SSRI], neuroleptika, [tioxantener och butyrofenoner], meflokin, bupropion och tramadol) rekommenderas försiktighet.

Farmakokinetiska interaktioner

Biotransformering av citalopram till desmetylcitalopram medieras av CYP2C19 (ca 38 %), CYP3A4 (ca 31 %) och CYP2D6 (ca 31 %). Citalopram metaboliseras av mer än ett enzym, vilket innebär en lägre risk för hämning av dess biotransformering. Detta då hämning av ett enzym kan kompenseras av ett annat. Samtidig användning med andra läkemedel har i klinisk praxis låg sannolikhet att uppvisa farmakokinetiska interaktioner.

Mat

Samtidigt intag av mat har inte visat påverkan på absorptionen eller andra farmakokinetiska egenskaper hos citalopram.

Andra läkemedels effekter på citalopram

Samtidig administrering av ketokonazol (potent hämmare av CYP3A4) förändrade inte farmakokinetiken av citalopram.

En farmakokinetisk studie med litium och citalopram uppvisade inga farmakokinetiska interaktioner (se även ovan).

Cimetidin

Cimetidin, en känd enzymhämmare, gav måttligt ökade plasmakoncentrationer av citalopram i steady state. Därför rekommenderas att försiktighet iaktas när citalopram ges i kombination med cimetidin. Samtidig administrering av escitalopram (citaloprams aktiva enantiomer) och 30 mg omeprazol en gång dagligen (en CYP2C19 hämmare) resulterade i måttligt (ungefär 50 %) ökade plasmakoncentrationer av escitalopram. Därmed bör försiktighet iaktas vid samtidig användning av andra CYP2C19 hämmare (t.ex. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) eller cimetidin. En dosjustering kan krävas.

Metoprolol

Citalopram är en hämmare av enzymet CYP2D6. Försiktighet rekommenderas när citalopram administreras tillsammans med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av detta enzym och som har en smalt terapeutiskt index, t.ex. flekainid, propafenon och metoprolol (när det används vid

hjärtsvikt), eller vissa CNS-verkande läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6, t.ex. antidepressiva såsom desipramin, klomipramin och nortriptylin eller antipsykotika såsom risperidon, tioridazin och haloperidol. Dosjusteringar kan krävas. Samadministrering med metoprolol resulterade i en tvåfaldig ökning av metoprolols plasmakoncentration men visade ingen statistiskt signifikant ökning i metoprolols effekt på blodtryck och hjärtrytm.

Citaloprams effekter på andra läkemedels farmakokinetik

En farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktionsstudie med samtidig administrering av citalopram och metoprolol (ett CYP2D6-substrat) uppvisade en fördubbling av plasmanivåerna av metoprolol men ingen statistiskt signifikant ökning av metoprolols effekt på blodtryck och hjärtrytm hos friska frivilliga. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av metoprolol och citalopram. En dosjustering kan krävas.

Citalopram och desmetylcitalopram är försumbara hämmare av CYP2C9, CYP2E1 och CYP 3A4, och endast svaga hämmare av CYP1A2, CYP2C19 och CYP2D6, vilket kan jämföras med andra SSRI som är signifikanta hämmare.

Levopromazin, digoxin och karbamazepin

Inga eller endast mycket små förändringar utan klinisk betydelse observerades när citalopram administrerades tillsammans med substrat för CYP1A2 (klozapin och teofyllin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramin och mefenytoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin, risperidon) och CYP3A4 (warfarin, karbamazepin (och dess metabolit karbamazepinepoxid) och triazolam).

Ingen farmakokinetisk interaktion observerades mellan citalopram och levopromazin eller digoxin, vilket tyder på att citalopram varken inducerar eller hämmar P-glykoprotein.

Desipramin, imipramin

En farmakokinetisk studie visar att varken citalopram eller imipramins nivåer påverkas, dock ökade nivåerna av desipramin, imipramins primära metabolit. När desipramin ges tillsammans med citalopram har en ökning av desipramins plasmakoncentration observerats. En minskning av desipramindosen kan vara nödvändig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Publicerade data från gravida kvinnor (mer än 2 500 exponerade utfall) indikerar inte någon risk för missbildande fetot-/neonatal toxicitet. Citalopram ska dock endast användas under graviditet om det anses absolut nödvändigt och efter noggrann risk/nytta-bedömning.

Nyfödda ska observeras om modern använt citalopram sent under graviditet, särskilt i tredje trimestern. Abrupt avbrytande ska undvikas under graviditet.

Följande symtom kan uppträda hos nyfödda barn efter att modern använt SSRI/SNRI sent under graviditet: andningssvårigheter, cyanos, apné, kramper, temperaturinstabilitet, matningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertonus, hypotonus, hyperreflexi, tremor, darrningar, irritabilitet, letargi, ihållande gråt, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero antingen på serotonerga effekter eller utsättningssymtom. I en majoritet av fallen debuterar dessa komplikationer omedelbart eller inom 24 timmar efter partus.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Den observerade risken var ungefär 5 fall per tusen graviditeter. Hos de som inte använder SSRI förekommer 1 till 2 fall PPHN per tusen graviditeter.

Observationsdata tyder på ökad risk (mindre än en fördubbling) för postpartumblödning efter exponering för SSRI-/SNRI-läkemedel under den sista månaden före förlossningen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Amning

Citalopram utsöndras i bröstmjölkl. Det beräknas att det ammande barnet får cirka 5 % av moderns dagliga dos justerad för vikt (i mg/kg). Inga eller enbart mindre händelser har rapporterats hos spädbarn. Den tillgängliga informationen är dock otillräcklig för att bedöma risken för barnet. Försiktighet rekommenderas.

Fertilitet

Data från djurstudier har visat att citalopram kan påverka kvaliteten på sperma (se avsnitt 5.3). Fall från humanstudier med några SSRI preparat har visat att en påverkan på spermakvaliteten är reversibel. Man har hittills inte sett någon påverkan på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Citalopram har mindre eller måttlig inverkan på förmågan att köra eller använda maskiner. Psykoaktiva läkemedel kan minska förmågan att bedöma och reagera vid akutsituationer. Patienter ska informeras om dessa effekter och göras uppmärksamma på att deras förmåga att köra bil eller använda maskiner kan påverkas.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna med citalopram är vanligen lindriga och övergående. De uppstår oftast under den första eller andra veckan av behandlingen och brukar avta efter hand.

Följande symtom uppvisade ett dos-responssamband: ökad svettning, muntorrhet, insomni, somnolens, diarré, illamående och trötthet.

Biverkningar som är kända för SSRI och som även rapporterats för citalopram, antingen i placebokontrollerade kliniska studier eller via spontanrapportering efter marknadsintroduktion, listas nedan efter organklass och frekvens.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), eller inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Hypersensitivitet, anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Inadekvat ADH-insöndring Hyperprolaktinemi
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit, viktninskning
	Mindre vanliga	Ökad aptit, viktökning
	Sällsynta	Hyponatremi
	Ingen känd frekvens	Hypokalemi
Psykiska störningar	Vanliga	Agitation, minskad libido, ångest, nervositet, konfusionstillstånd, onormala drömmar, onormal orgasm (kvinnor)
	Mindre vanliga	Aggression, depersonalisation, hallucinationer, mani
	Ingen känd frekvens	Panikattacker, bruxism, rastlöshet, suicidtankar, suicidalt beteende ¹
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Somnolens, insomni, huvudvärk
	Vanliga	Tremor, parestesier, yrsel, påverkad medvetandegrad

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Synkope
	Sällsynta	Konvulsion grand mal, dyskinesi, smakförändringar
	Ingen känd frekvens	Kramper, serotonergt syndrom, extrapyramidala störningar, akatisi, rörelsestörningar
Ögon	Mindre vanliga	Mydriasis
	Ingen känd frekvens	Synstörningar
Öron och balansorgan	Vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Bradykardi, takykardi
	Ingen känd frekvens	Elektrokardiogram förlängd QT, ventrikulär arytmi inklusive Torsade de Pointes
Blodkär	Sällsynta	Hemorragia
	Ingen känd frekvens	Ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Gäspning
	Ingen känd frekvens	Epistaxis
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet, illamående
	Vanliga	Diarré, kräkningar, förstoppning
	Ingen känd frekvens	Gastrointestinal hemorragia (inklusive rektal hemorragia)
Lever och gallvägar	Sällsynta	Hepatit
	Ingen känd frekvens	Onormala leverfunktionstester
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Ökad svettning
	Vanliga	Pruritus
	Mindre vanliga	Urtikaria, alopeci, rash, purpura, fotosensitivitet
	Ingen känd frekvens	Ekkymoser, angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi, artralgi
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Impotens, ejakulationsstörning, utebliven ejakulation
	Mindre vanliga	Kvinnor: Menorragi
	Ingen känd frekvens	Galaktorré Kvinnor: Metrorragi, postpartumblödning ² ; Män: Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Utmattning
	Mindre vanliga	Ödem
	Sällsynta	Feber

¹Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med citalopram eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

²Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

QT-förlängning

Fall med QT-förlängning och ventrikulär arytmi inklusive Torsade de Pointes har rapporterats efter lansering, främst hos kvinnliga patienter med hypokalemi eller som redan har förlängning av QT-intervallet eller andra hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 och 5.1).

Benfrakturer

Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI och TCA. Mekanismen är okänd.

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling

Avbrytande av citalopram (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell instabilitet, irritabilitet och synstörningar är de vanligast rapporterade reaktionerna. I allmänhet är dessa symtom milda till måttliga och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de vara svåra och/eller ha förlängd duration. Därför rekommenderas ett stegvis utsättande när behandling med Cipramil ska avslutas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet

Erfarenhet av överdosering med citalopram är begränsad och i många fall är samtidig överdos av andra droger/alkohol inblandad. Dödsfall efter överdosering av enbart citalopram har rapporterats, dock har majoriteten av fallen involverat överdosering av andra läkemedel som använts samtidigt.

Symtom

Följande symtom har rapporterats vid överdosering av citalopram: kramper, takykardi, somnolens, QT-förlängning, koma, kräkningar, tremor, hypotension, hjärtstillestånd, illamående, serotonergt syndrom, agitation, bradykardi, yrsel, skänkelblock, QRS-förlängning, hypertension, mydriasis, torsades de pointes, sänkt vakenhetsgrad, svettningar, cyanos, hyperventilation och förmaks- och ventrikulär arytmi.

Behandling

Det finns ingen känd specifik antidot. Behandlingen är symtomatisk och stödjande. Aktivt kol, osmotiskt verkande laxerande medel (så som natriumsulfat) och ventrikelsköljning bör övervägas. Om kraftigt sänkt medvetandegrad föreligger bör patienten intuberas. EKG och vitala funktioner ska övervakas.

Övervakning med EKG rekommenderas för patienter med kronisk hjärtsvikt/bradyarytmi som överdoserats och hos patienter som samtidigt använder andra läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller hos patienter med metaboliska rubbningar, t.ex. nedsatt leverfunktion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidepressivum, selektiv 5-HT-återupptagshämmare

ATC-kod: N06AB04

Verkningsmekanism

Citalopram är ett racemat där en av enantiomererna (s-formen) har farmakologisk effekt. Den farmakodynamiska effekten är specifikt relaterad till en potent och selektiv inhibering av serotonin (5HT)-återupptag med hög affinitet till det primära bindningsstället. Den binder också till ett allosteriskt bindningsställe på serotonintransportören, med 1 000 gånger lägre affinitet. Långvarig behandling med citalopram medför ingen tolerans mot hämning av 5-HT-återupptaget.

Farmakodynamisk effekt

Citalopram har ingen eller minimal effekt på upptag av noradrenalin (NA), dopamin (DA) och gammaaminosmörtsyra (GABA). Citalopram har ingen eller ringa affinitet till serotoninreceptorerna 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminreceptorerna D₁ och D₂ receptorer, alfa₁-, alfa₂-, beta-adrenoceptorer, histamin H₁ samt muskarina kolinerga receptorer.

Klinisk effekt och säkerhet

Reduktion av REM- (rapid eye movement) sömn anses förutsäga antidepressiv effekt. Citalopram undertrycker REM-sömn och ökar djup ortosömn.

Citalopram tycks ej påverka hjärtats retledningssystem eller blodtryck.

I en dubbelblindad, placebo-kontrollerad EKG-studie hos friska personer, var skillnaden i QTcF (Fridericia-korrigerad) 7,5 (90 % KI 5,9-9,1) msek vid 20 mg daglig dos och 16,7 (90 % KI 15,0-18,4) msek vid 60 mg daglig dos (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 och 4.9).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Citalopram är ett racemat där S-enantiomeren anses svara för den farmakodynamiska effekten. De farmakokinetiska uppgifterna är baserade på racematet.

Absorption

Absorptionen är nästan fullständig och oberoende av födointag. Maximal plasmanivå nås efter ca 4 timmar (intervall 1-6 timmar) efter dosintag. Oral biotillgänglighet är >80 %.

Distribution

Distributionsvolymen (V_d) beta är ca 14 (12-17) l/kg. Plasmaproteinbindning är ca 80 % för citalopram och dess huvudmetaboliter.

Metabolism

Citalopram metaboliseras till desmetylcitalopram, didemetylcitalopram, citalopram-N-oxid, och till ett deaminerat propionsyraderivat. Huvudsakliga metaboliserande enzymer är CYP2C19 och CYP3A4. Oförändrat citalopram dominerar i plasma. Citaloprams huvudmetaboliter desmetylcitalopram och didesmetylcitalopram är båda aktiva, men de är mindre potenta och mindre selektiva än citalopram. De anses inte medverka till den antidepressiva effekten.

Elimination

Elimineringshalveringstiden (T_{1/2}beta) är ca 36 timmar (intervall 28-42 timmar) och systemisk plasmaclearance (Cl_s) är ca 0,3-0,4 l/min. Citalopram elimineras främst via levern (85 %) och resten (15 %) via njurarna; 12-(23) % av den dagliga dosen utsöndras i urin som oförändrat citalopram. Metabolt clearance är ca 0,3 l/min och renalt clearance är ca 0,05-0,08 l/min.

Linjäritet

Kinetiken är linjär. Jämviktskoncentrationer i plasma nås inom 1-2 veckor och varierar fyrfaldigt mellan individer. Det finns ingen tydlig korrelation mellan plasmakoncentrationer av citalopram och terapeutisk respons eller biverkningar.

Äldre patienter (>65 år)

Längre halveringstider (1,5-3,75 dagar) och minskade clearancevärden (0,08-0,3 l/min) har visats hos äldre patienter, på grund av minskad metabolism. Jämviktskoncentrationen låg ungefär två gånger högre hos äldre än hos yngre patienter som behandlades med samma dos.

Nedsatt leverfunktion

Citalopram elimineras långsammare hos patienter med nedsatt leverfunktion. Halveringstiden är ca två gånger längre och jämviktskoncentrationer av citalopram vid en viss dos är ungefär två gånger högre än hos patienter med normal leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Citalopram elimineras något långsammare hos patienter med milt till måttligt nedsatt njurfunktion men i övrigt sågs inte någon större effekt på substansens farmakokinetik. För närvarande finns ingen information om behandling av patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatinin clearance <20 ml/min).

Polymorfism

Långsamma metaboliserare avseende CYP2C19 har observerats ha dubbelt så höga plasmakoncentrationer av den aktiva enantiomeren som snabba metaboliserare. Ingen markant förändring i exponeringen sågs i långsamma metaboliserare avseende CYP2D6 (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Citalopram har låg akut toxicitet.

Kronisk toxicitet

Kroniska toxicitetsstudier har ej påvisat risker vid terapeutisk användning av citalopram. Data från reproduktionstoxicitetsstudier (segment I, II och III) visar inte på någon risk vid behandling av kvinnor i fertil ålder.

Data från djurstudier har visat att citalopram inducerar en minskning i fertilitetsindex och graviditetsindex, minskning i antalet implantationer och påverkar spermakvaliteten vid exponering som är större än vad människa exponeras för.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse, laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kopovidon, glycerol (85 %), kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, hypromellos, makrogol 400, titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år för 10 och 20 mg.
3 år för 30 mg.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter 10 mg, tryckförpackning 98 st
Tabletter 20 mg, tryckförpackning 98 st

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tabletter 10 mg: 11660
Tabletter 20 mg: 11661

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Tabletter 10 mg: 1992-10-23 / 2007-10-23
Tabletter 20 mg: 1992-10-23 / 2007-10-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-08-21