

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Citalopram Jubilant 10 mg filmdragerade tabletter
Citalopram Jubilant 20 mg filmdragerade tabletter
Citalopram Jubilant 30 mg filmdragerade tabletter
Citalopram Jubilant 40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Citalopram Jubilant 10 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 10 mg citalopram (som 12,490 mg citalopramhydrobromid).
Hjälpämne(n) med känd effekt: laktosmonohydrat. Varje tablett innehåller 12 mg laktosmonohydrat.

Citalopram Jubilant 20 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 20 mg citalopram (som 24,980 mg citalopramhydrobromid).
Hjälpämne(n) med känd effekt: laktosmonohydrat. Varje tablett innehåller 24 mg laktosmonohydrat.

Citalopram Jubilant 30 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 30 mg citalopram (som 37,470 mg citalopramhydrobromid).
Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat. Varje tablett innehåller 36 mg laktosmonohydrat.

Citalopram Jubilant 40 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 40 mg citalopram (som 49,960 mg citalopramhydrobromid).
Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat. Varje tablett innehåller 48 mg laktosmonohydrat.

För den fullständiga förteckningen över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Citalopram Jubilant 10 mg filmdragerade tabletter

Vita, runda, filmdragerade tabletter med cirka 5,60 mm diameter, präglade med 'F7' på ena sidan och ingenting på andra sidan.

Citalopram Jubilant 20 mg filmdragerade tabletter

Vita, ovalt formade, bikonvexa, filmdragerade tabletter cirka 8,15 mm långa och 5,65 mm breda, med brytskåra på ena sidan, präglade med 'F' på den vänstra sidan och '8' på den högra sidan om brytskåran och ingenting på den andra sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Citalopram Jubilant 30 mg filmdragerade tabletter

Vita, modifierade kapselformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter, cirka 11,15 mm långa och 5,65 mm breda, med brytskåra på båda sidorna, märkta med 'F' och '9' på endera sidan om brytskåran på tablettens ena sida.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Citalopram Jubilant 40 mg filmdragerade tabletter

Vita, ovalt formade, bikonvexa, filmdragerade tabletter, cirka 11,65 mm långa och 7,15 mm breda, med brytskåra på ena sidan, präglade med 'G' på den vänstra sidan och '1' på den högra sidan om brytskåran och ingenting på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av episoder med egentlig depression.

Behandling av paniksyndrom med eller utan agorafobi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

EPISODER MED EGENTLIG DEPRESSION

Vuxna:

Citalopram bör administreras som en peroral singeldos på 20 mg dagligen. Beroende på individuell patientrespons kan dosen ökas till maximalt 40 mg dagligen.

Behandlingens varaktighet

Vanligtvis krävs 2-4 veckors behandling för att uppnå behandlingssvar. Behandling med antidepressiva medel är symtomatisk och efter att remission uppnåtts krävs vanligtvis en fortsatt behandlingstid på minst 6 månader för att undvika återfall. Hos patienter med återkommande depression (unipolär) kan underhållsbehandling behövas under flera år för att undvika nya episoder.

PANIKSYNDROM

Vuxna:

En singeldos av 10 mg rekommenderas den första veckan innan dosen ökas till 20 mg dagligen. Beroende på individuell patientrespons kan dosen ökas till maximalt 40 mg dagligen.

Patienter bör börja med 10 mg/dag och dosen ska successivt ökas i steg om 10 mg upp till rekommenderad dos i enlighet med patientens svar. En låg startdos rekommenderas för att minimera den potentiella risken för försämring av paniksymtomen. Detta är i

allmänhet känt för att uppstå tidigt under behandlingen av paniksyndrom. Om otillräckligt terapivar föreligger efter några veckors behandling med den rekommenderade dosen (se avsnitt 5.1), kan fördelarna att successivt höja dosen upp till maximalt 40 mg/dag väga över nackdelarna för vissa patienter. Detta trots att det kan finnas en ökad risk för biverkningar vid högre doser. Dosjusteringar bör göras försiktigt och anpassas individuellt till varje enskild patient, för att behålla den lägsta effektiva dosen.

Patienter med paniksyndrom bör behandlas under en tillräckligt lång period för att säkerställa att de är symtomfria. Denna period kan vara flera månader eller längre.

Barn och ungdomar (< 18 år)

Citalopram ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter (> 65 år)

För äldre patienter bör dosen sänkas till hälften av den rekommenderade dosen d.v.s. 10-20 mg dagligen. Den rekommenderade maximala dosen för äldre är 20 mg dagligen.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig vid mild till måttlig nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas hos patienter med kraftig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min, se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

För patienter med mild till måttlig nedsatt leverfunktion rekommenderas en startdos på 10 mg dagligen under de första två veckorna av behandlingen. Dosen kan ökas till maximalt 20 mg dagligen beroende på patientens individuella svar. Försiktighet och särskilt noggrann dositering rekommenderas för patienter med kraftig nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Långsamma CYP2C19-metaboliserare

För patienter som visat sig vara långsamma metaboliserare med avseende på CYP2C19 rekommenderas en startdos på 10 mg dagligen under de första två veckorna av behandlingen. Dosen kan ökas till maximalt 20 mg dagligen beroende på patientens individuella svar (se avsnitt 5.2).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandlingen med citalopram

Hastigt avbrytande bör undvikas. Då behandlingen med Citalopram ska avbrytas, bör dosen gradvis reduceras över en period på minst en till två veckor för att minska risken för utsättningssymtom (se avsnitt 4.4. samt avsnitt 4.8). Om oacceptabla symtom uppstår efter dosminskning eller då behandlingen avbryts, kan återinsättande av den tidigare förskrivna dosen övervägas. Läkaren kan därefter åter minska dosen, men i mer gradvis takt.

Administreringssätt

Citalopram Jubilant administreras oralt en gång dagligen. Doseringen är individuell på grund av steady-state-nivåerna varierar mellan olika individer. Citalopram 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 (monoaminoxidas-hämmare)

Några fall finns rapporterade om symtom som påminner om serotonergt syndrom.

Citalopram Jubilant ska inte ges till patienter som använder monoaminooxidas-hämmare (MAO-hämmare) inklusive selegilin, i dagsdoser som överstiger 10 mg per dag.

Citalopram Jubilant ska inte ges förrän 14 dagar efter avbruten behandling med en irreversibel MAO-hämmare, eller efter den tid som anges för reversibla MAO-hämmare (RIMA) och som finns beskriven i förskrivarinformationen för RIMA.

Behandlingen med MAO-hämmare bör inte inledas förrän 7 dagar efter avbruten behandling med citalopram (se avsnitt 4.5).

Citalopram Jubilant är kontraindicerat i kombination med linezolid om det inte finns möjlighet till noggrann övervakning och kontroll av blodtryck (se avsnitt 4.5).

Citalopram Jubilant är kontraindicerat för patienter med känd förlängning av QT-intervall eller medfött långt QT-syndrom.

Citalopram Jubilant är kontraindicerat tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av äldre patienter och patienter med nedsatt njur- och leverfunktion, se avsnitt 4.2.

Användning hos barn och ungdomar under 18 år

Antidepressiva 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 patienten, 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.

Äldre patienter

Försiktighet bör iakttas vid behandling av äldre patienter (se avsnitt 4.2)

Paradoxal ångest

En del patienter med paniksyndrom kan uppleva ökade ångestsymtom vid insättning av antidepressiva medel. Denna paradoxala reaktion brukar avta inom de första två

veckorna efter påbörjad behandling. En låg initialdos rekommenderas för att minska risken för paradoxal 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 löpa särskilt hög risk.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskador och suicid (suicidrelaterade händelser). 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 psykiatriska tillstånd där citalopram förskrivs kan också vara förknippade med en ökad risk för suicidrelaterade händelser. Dessutom kan dessa tillstånd vara komorbida med egentliga depressiva störningar. Samma försiktighetsåtgärder som iakttas vid behandlingen av patienter med egentliga depressiva störningar ska därför efterlevas vid behandlingen av patienter med andra psykiatriska störningar.

Patienter med en anamnes på suicidrelaterade händelser, eller de som uppvisar en signifikant grad av suicidföreställningar före inledning av behandling är kända för att ha en större risk för suicidtankar eller suicidförsök, och ska erhålla noggrann övervakning under behandlingen. En metaanalys av placebokontrollerade kliniska prövningar av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska störningar visade en ökad risk för suicidbeteende med antidepressiva jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk, ska följas nog 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.

Akatisi/psykomotorisk oro

Behandling med SSRI /SNRI har associerats med utvecklingen av akatisi som karaktäriserats av en subjektiv känsla av rastlöshet och psykomotorisk oro, och ett behov av att röra sig ofta åtföljt av en oförmåga att sitta eller stå still. Det uppträder företrädesvis inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som får dessa symtom kan en dosökning vara skadlig.

Mani

Hos patienter med manodepressiv sjukdom kan en förändring mot manisk fas förekomma. Citaloprambehandlingen bör avbrytas hos patienter som går in i en manisk fas.

Krampanfall

Krampanfall är en möjlig risk vid användning av antidepressiva läkemedel. Behandlingen med Citalopram Jubilant ska avbrytas hos patienter som drabbas av krampanfall. Citalopram Jubilant bör undvikas hos patienter med instabil epilepsi och patienter med kontrollerad epilepsi bör övervakas. Behandlingen med Citalopram Jubilant bör avbrytas vid ökad krampfrekvens.

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med ett SSRI-preparat förändra den glykemiska kontrollen. Dosen av insulin och/eller oralt antidiabetikum kan behöva justeras.

Serotonergt syndrom

I sällsynta fall har serotonergt syndrom rapporterats hos patienter som använder SSRI. En kombination av symtom, t.ex. oro, diarréer, muskelsammandragningar och förhöjd kroppstemperatur kan tyda på utveckling av detta tillstånd. Behandling med citalopram ska avbrytas omedelbart och symtomatisk behandling påbörjas.

Serotonerga läkemedel

Citalopram bör inte användas samtidigt med andra läkemedel med serotonerga effekter, t.ex. sumatriptan eller andra triptaner, tramadol, oxitriptan och tryptofan.

Blödning

Förlängd blödningstid och/eller blödningsstörningar har rapporterats vid behandling med SSRI t.ex. ekkymoser, gynekologiska blödningar, gastrointestinala blödningar och andra blödningar i hud och slemhinnor (se avsnitt 4.8). SSRI/SNRI kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6, 4.8). Försiktighet rekommenderas hos patienter som tar SSRI-preparat, speciellt vid kombination med aktiva substanser som man vet påverkar trombocyternas funktion eller andra substanser som kan öka risken för blödningar samt hos patienter med en anamnes på tidigare blödningsrubbingar (se avsnitt 4.5).

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av samtidig behandling med SSRI och elektrokonvulsiv behandling. Därför bör försiktighet iaktas i dessa fall.

Reversibla, selektiva MAO-A hämmare

Citalopram i kombination med MAO-A hämmare rekommenderas generellt inte på grund av risken för att serotonergt syndrom uppkommer (se avsnitt 4.5).

För information om samtidig behandling med icke-selektiva, irreversibla MAO-hämmare se avsnitt 4.5.

Johannesört (*Hypericum perforatum*)

Förekomsten av biverkningar kan öka vid samtidig användning av citalopram och naturläkemedel/naturmedel som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*). Därför bör inte citalopram och preparat innehållande Johannesört tas samtidigt (se avsnitt 4.5).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med SSRI

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 hos 40 % av de patienter som avbröt behandlingen jämfört med 20 % av de patienter som fortsatte behandlingen med citalopram.

Risken för utsättningssymtom kan vara beroende av flera faktorer, inklusive behandlingstid och -dos samt den hastighet med vilken dosreduceringen görs. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och livliga drömmar), oro eller ångest, illamående och/eller kräkningar, darrningar, förvirring, svettningar, huvudvärk, diarré, hjärklappning, känslomässig instabilitet, retlighet och synstörningar är de vanligaste rapporterade symtomen. 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 citalopram trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se "Utsättningssymtom vid avbrytande av behandlingen", avsnitt 4.2).

Dostitrering

I början av behandlingen kan sömnlöshet och agitation förekomma. Dostitrering kan avhjälpa problemet.

Psykos

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

Förlängt QT-intervall

Citalopram har visat sig orsaka en dosberoende förlängning av QT-intervallet. Fall av QT-intervallförlängning och ventrikulär arytm i inklusive Torsade de Pointes har rapporterats efter att citalopram godkännts för försäljning. Detta gäller främst hos kvinnliga patienter, med hypokalemi, eller med befintlig QT-förlängning eller andra hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 och 5.1).

Försiktighet ska iakttas för patienter med signifikant bradykardi; eller för patienter med nyligen inträffad hjärtinfarkt eller obehandlad hjärtsvikt.

Elektrolytrubbningar såsom hypokalemi och hypomagnesemi ökar risken för maligna arytmier och bör åtgärdas innan behandling med citalopram påbörjas.

Innan behandling påbörjas hos patienter med stabil hjärtsjukdom bör ett EKG övervägas.

Om tecken på hjärtarytmi uppkommer under behandling med citalopram, bör behandlingen avbrytas och ett EKG utföras.

Trångvinkelglaukom

SSRI-preparat 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.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 mL/min), se avsnitt 4.2.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas reducerad dos (se avsnitt 4.2) samt noggranna kontroller av leverfunktionen.

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.

Hjälpämnen

Citalopram 10/20/30/40 mg filmdragerade tabletter innehåller laktos och natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, det vill säga i princip "natriumfri".

Dessa tabletter innehåller laktosmonohydrat. Patienter med sällsynta ärftliga problem som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption får inte ta läkemedlet.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

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

Kombinationer som är kontraindicerade

MAO-hämmare

Samtidig användning av citalopram och MAO-hämmare kan ge allvarliga biverkningar, inklusive serotonergt syndrom (se avsnitt 4.3).

Fall av allvarliga och i några fall dödliga reaktioner, har rapporterats hos patienter som tagit ett SSRI-preparat i kombination med en MAO-hämmare, inklusive den irreversibla MAO-hämmaren selegilin och de reversibla MAO-hämmarna linezolid och moklobemid samt hos patienter som nyligen har avslutat en SSRI-behandling och påbörjat en behandling med en MAO-hämmare.

I vissa fall presenterade med symptom som liknar serotonerg syndrom. Symptom på en interaktion med aktiv substans med MAO-hämmare inkluderar: agitation, tremor, myoklonus och hypertermi.

Förlängt QT-intervall

Farmakokinetiska och farmakodynamiska studier mellan citalopram och andra läkemedel som förlänger QT-intervallet har inte utförts. En additiv effekt av citalopram och dessa läkemedel kan inte uteslutas. Därför är samtidig administrering av citalopram med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet såsom klass IA och III antiarytmika, antipsykotika (t.ex. fentiazinederivat, pimozid, haloperidol), tricykliska antidepressiva, vissa antimikrobiella substanser (t.ex. sparfloxacin, moxifloxacin, erytromycin IV, pentamidin, malariabehandling särskilt halofantrin), vissa antihistaminer (astemizol, mizolastin) 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 i det maximalt uppmätta QTc intervallet på 10 millisekunder. På grund av att interaktionen observerades vid en låg dos av pimozid, är samtidig administrering av citalopram och pimozid kontraindicerad.

Kombinationer som kräver försiktighet

Selegilin (selektiv MAO-B hämmare)

En farmakokinetisk/farmakodynamisk integrationsstudie med samtidig behandling med citalopram (20 mg dagligen) och selegilin (10 mg dagligen) (en selektiv MAO-B hämmare) visade inte kliniskt relevanta interaktioner. Samtidig behandling av citalopram och selegilin (i högre doser än 10 mg dagligen) är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Serotonerga läkemedel

Litium och tryptofan

Inga farmakodynamiska interaktioner har noterats i kliniska studier där citalopram har givits tillsammans med litium. Det föreligger dock rapporter om förstärkta serotonerga effekter när SSRI-preparat gavs i kombination med litium eller tryptofan. Försiktighet rekommenderas därför vid samtidig användning av citalopram och dessa läkemedel. Regelbundna kontroller av litiumkoncentrationerna bör utföras som vanligt.

Samtidig administrering med serotonerga läkemedel (t.ex. tramadol och sumatriptan) kan leda till förstärkning av effekter relaterade till 5-HT.

Samtidig behandling med citalopram och 5-HT agonister, som sumatriptan och andra triptaner, rekommenderas ej förrän mer information finns tillgänglig (se avsnitt 4.4).

Johannesört

Farmakodynamiska interaktioner mellan SSRI och naturläkemedel innehållande Johannesört (*Hypericum perforatum*) kan förekomma, vilket ger ökad frekvens biverkningar (se avsnitt 4.4). Farmakokinetiska interaktioner har ej undersökts.

Blödning

Försiktighet är befogat för patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia, läkemedel som påverkar trombocyternas funktion som icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), acetylsalicylsyra, dipyramidol och tiklopidin eller

andra läkemedel (t.ex. atypiska antipsykotika). Dessa ger en ökad risk för blödning (se avsnitt 4.4).

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Det finns inga kliniska studier om risker och nytta med kombinerad användning av elektrokonvulsiv behandling (ECT) och citalopram (se avsnitt 4.4).

Alkohol

Inga farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner har visats mellan citalopram och alkohol. Kombinationen alkohol och citalopram rekommenderas dock inte.

Läkemedel som ger hypokalemi/hypomagnesemi

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av andra läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi eftersom dessa tillstånd ökar uppkomsten av maligna arytmier (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som sänker kramptröskeln

SSRI-preparat kan sänka kramptröskeln. Försiktighet bör iakttas vid samtidigt användning av andra läkemedel som har kapacitet att sänka kramptröskeln (t.ex. antidepressiva läkemedel (tricykliska antidepressiva, SSRI-preparat), neuroleptika (butyrofenoner, tioxantener), meflokin bupropion och tramadol).

Farmakokinetiska interaktioner

Metabolism av citalopram till desmetylcitalopram medieras av CYP2C19 (ca 38 %), CYP3A4 (ca 31 %) och CYP2D6 (ca 31 %) –isozymer i cytokrom P450-systemet. Citalopram metaboliseras av mer än ett CYP, vilket innebär en lägre risk för hämning av dess metabolism, då hämning av ett enzym kan kompenseras av ett annat. Samtidig användning av citalopram med andra läkemedel har i klinisk praxis mycket låg sannolikhet att uppvisa farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner.

Mat

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

Effekter av andra läkemedel på citaloprams farmakokinetik

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

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

Cimetidin

Cimetidin, en känd enzymhämmare, orsakade en liten ökning av de genomsnittliga steady state-nivåerna av citalopram. Försiktighet rekommenderas därför vid administrering av citalopram i kombination med cimetidin. Dosjustering kan krävas.

CYP2C19-hämmare

Samtidig administrering av escitalopram (den aktiva enantiomeren av citalopram) med omeprazol 30 mg en gång om dagen (en CYP2C19-hämmare) medförde måttlig (ca

50 %) höjning av plasmakoncentrationerna av escitalopram. Således bör försiktighet iakttagas vid samtidig användning med CYP2C19-hämmare (t.ex. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) eller cimetidin. Dosjustering kan behövas, baserat på övervakning av biverkningarna under samtidig behandling.

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. Dosjustering kan krävas. Samtidig administrering med metoprolol resulterade i en tvåfaldig ökning av metoprolols plasmakoncentration men visade ingen statistiskt signifikant ökning i metoprolols effekt på blodtryck och hjärtrytm.

Effekter av citalopram på andra läkemedel

En farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktionsstudie vid samtidig administrering av citalopram och metoprolol (ett CYP2D6-substrat) resulterade i en tvåfaldig ökning av metoprololkoncentrationer, men visade ingen statistiskt signifikant ökning i metoprolols effekt på blodtryck och hjärtrytm hos friska försökspersoner.

Citalopram och demetylcitalopram är försumbara hämmare av CYP2C9, CYP2E1 och CYP3A4, och endast svaga hämmare av CYP1A2, CYP2C19 och CYP2D6 jämfört med andra SSRI-preparat som är kända som signifikanta hämmare.

Levomepromazin, digoxin, karbamazepin

Således sågs ingen eller endast en mycket liten förändring utan klinisk relevans då citalopram gavs tillsammans med substrat för CYP1A2 (klozapin och teofyllin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramin och mefenytoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin och risperidon) samt CYP3A4 (warfarin, karbamazepin (inklusive dess metabolit karbamazepinepoxid) och triazolam).

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats mellan citalopram och levomepromazin eller digoxin (vilket indikerar att citalopram varken inducerar eller hämmar glykoprotein-P).

Desipramin, imipramin

I en farmakokinetisk interaktionsstudie sågs ingen påverkan på vare sig citalopram eller imipraminkoncentrationerna, men koncentrationen av imipramins primära metabolit, desipramin, ökade. När desipramin kombinerades med citalopram observerades en förhöjd plasmakoncentration av desipramin. En minskning av desipramindosen kan krävas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Publicerade data från gravida kvinnor (mer än 2 500 graviditeter) tyder inte på ökad risk för missbildningar och inte heller på foster/neonatal toxicitet. Citalopram ska dock endast användas under graviditet om det anses absolut nödvändigt och efter noggrann risk/nytta-bedömning.

Nyfödda ska hållas under observation om modern fortsätter använda citalopram under graviditetens senare del, särskilt under tredje trimestern. Hastigt utsättande bör undvikas under graviditet.

Följande symtom kan uppträda hos nyfödda efter att modern använt SSRI/SNRI sent under graviditeten: andningssvårigheter, cyanos, apné, kramper, temperaturinstabilitet, matningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperreflexi, tremor, diarréer, irritabilitet, letargi, ihållande gråt, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero på antingen serotonergiska effekter eller utsättningssymtom. I majoriteten av fallen debuterar dessa komplikationer omedelbart eller strax (<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 1 000 graviditeter. Hos den allmänna befolkningen förekommer 1 till 2 fall PPHN per 1 000 graviditeter.

Observationsdata indikerar en ökad risk (mindre än 2 gånger) för postpartumblödning efter exponering för SSRI/SNRI under månaden före födseln (se avsnitt 4.4, 4.8).

Amning

Citalopram utsöndras i bröstmjolk. Uppskattningsvis får ett ammande spädbarn i sig ca 5 % (beräknat i viktprocent) av mammans dagliga dos (mg/kg). Ingen eller liten påverkan har observerats hos spädbarn. Trots detta är den information som finns i nuläget otillräcklig för att bedöma risken för barnet. Försiktighet rekommenderas. Om behandling med citalopram bedöms nödvändig ska avbrytande av amningen övervägas.

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 Verknningar på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Citalopram har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

CNS-aktiva läkemedel kan minska förmågan att fatta beslut och att reagera i nödsituationer. Patienterna bör informeras om dessa effekter och upplysas om att deras förmåga att framföra eller använda maskiner kan påverkas.

4.8 Biverkningar

Biverkningar orsakade av citalopram är vanligtvis lindriga och övergående. De är mest frekventa under de första en till två veckorna av behandlingen och brukar avta efterhand. Biverkningarna presenteras enligt MedDRA "Preferred Term" nivå.

För följande biverkningar har man funnit ett dos-responssamband: ökad svettning, muntorrhet, sömnlöshet, somnolens, diarré, illamående och trötthet.

I tabellen anges procentandelen av biverkningar som kopplats till SSRI och/eller citalopram i endera $\geq 1\%$ av patienter i dubbelblinda placebokontrollerade kliniska studier eller efter marknadsintroduktion. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$; inklusive enstaka rapporter), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighet, anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Inadekvat sekretion av ADH
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit, viktminskning
	Mindre vanliga	Ökad aptit, viktökning
	Sällsynta	Hyponatremi
	Ingen känd frekvens	Hypokalemi
Psykiska störningar	Vanliga	Agitation, minskad libido, ångest, nervositet, förvirringstillstånd, onormal orgasm (kvinnor), onormala drömmar, apati
	Mindre vanliga	Aggression, personlighetsförändring, hallucinationer, mani
	Ingen känd frekvens	Panikattacker, tandgnissling, rastlöshet, suicidtankar, suicidalt beteende ¹
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Somnolens, sömnlöshet, huvudvärk
	Vanliga	Tremor, parastesier, yrsel, koncentrationssvårigheter
	Mindre vanliga	Syncope
	Sällsynta	Grand mal-anfall, dyskinesi, smakförändringar
	Ingen känd frekvens	Krampanfall, serotonergt syndrom, extrapyramidal störning, akatisi, rörelseproblem

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Ögon	Mindre vanliga	Mydriasis (som kan leda till trångvinkelglaukom), se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet
	Ingen känd frekvens	Synstörningar
Öron och balansorgan	Vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Bradykardi, takykardi
	Ingen känd frekvens	QT-förlängning, ventrikulär arytmi inklusive Torsade de Pointes ²
Blodkär	Sällsynta	Blödning
	Ingen känd frekvens	Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Gäspningar
	Mindre vanliga	Hosta
	Ingen känd frekvens	Näsblödning
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet, illamående
	Vanliga	Diarré, kräkningar, förstoppning, dyspepsi, buksmärtor, flatulens, ökad salivproduktion
	Ingen känd frekvens	Blödning i magtarmkanalen (inklusive rektalblödning)
Lever och gallvägar	Sällsynta	Hepatit
	Ingen känd frekvens	Onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Ökad svettning
	Vanliga	Klåda
	Mindre vanliga	Nässelutslag, alopeki, utslag, purpura, fotosensitivitet
	Ingen känd frekvens	Ekkymos, angioödem
Muskeloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi, artralgi
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Impotens, ejakulationsstörningar, oförmåga att ejakulera
	Mindre vanliga	Kvinnor: kraftig menstruation
	Ingen känd frekvens	Kvinnor: metrorragi, postpartum blödning* Män: priapism, galaktorré

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni
	Vanliga	Trötthet
	Mindre vanliga	Ödem, allmän sjukdomskänsla
	Sällsynta	Feber

* Denna händelse har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI/SNRI (se avsnitt 4.4, 4.6).

Antal patienter: citalopram/placebo = 1 346/545

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

Förlängning av QT-intervallet

Fall av QT-förlängning och ventrikulär arytm i inklusive Torsade de Pointes har rapporterats efter att citalopram godkänts för försäljning. Detta gäller främst hos kvinnliga patienter, med hypokalemi, eller med befintlig QT-förlängning eller andra hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 4.9 och 5.1).

Benfrakturer

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

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med SSRI.

Avbrytande av citalopram (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och livliga drömmar), oro eller ångest, illamående och/eller kräkningar, darrningar, förvirring, svettningar, huvudvärk, diarré, hjärtklappning, känslomässig instabilitet, retlighet och synstörningar är de vanligaste rapporterade symtomen. 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 behandlingen med citalopram ska avslutas (se avsnitt 4.2 och avsnitt 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 läkemedel eller alkohol inblandat. Dödsfall efter överdosering av enbart citalopram har rapporterats men i majoriteten av fallen har överdosering av andra läkemedel varit inblandade.

Symtom

Följande symtom har setts i rapporterade överdoser av citalopram: konvulsioner, takykardi, somnolens, förlängning av QT-intervallet, koma, kräkningar, tremor, hypotoni, hjärtstillestånd, illamående, serotonergt syndrom, agitation, bradykardi, yrsel, grenblock, QRS-förlängning, hypertoni, mydriasis, Torsade de Pointes, stupor, svettningar, cyanos, hyperventilation, samt atriell och ventrikulär arytm.

Hantering

Det finns ingen känd specifik antidot mot citalopram. Behandlingen ska vara symtomatisk och understödande. Aktivt kol, ett osmotiskt verkande laxermedel (såsom natriumsulfat) och ventrikeltömning bör övervägas. Om medvetandegraden är sänkt bör patienten intuberas. EKG och övervakning av vitala funktioner rekommenderas.

EKG-övervakning tillråds vid överdos hos patienter med kronisk hjärtsvikt/bradyarytmier, hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller hos patienter med förändrad metabolism, t ex nedsatt leverfunktion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare,
ATC-kod: N06AB04

Verkningsmekanism

Biokemiska och beteendevetenskapliga studier har visat att citalopram är en potent hämmare av serotonin (5-HT)-upptaget. Toleransutveckling mot citaloprams hämmande effekt av 5-HT-upptaget förekommer inte under långtidsbehandling.

Citalopram är en mycket selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI), med ingen, eller minimal, effekt på noradrenalin (NA)-, dopamin (DA)- och gammaaminosmörtsyra (GABA)-upptaget.

Till skillnad från många tricykliska antidepressiva och vissa av de nyare SSRI-preparaten, har citalopram ingen eller mycket låg affinitet för en serie receptorer inkluderande 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, DA D₁- och D₂-receptorer, α_1 -, α_2 -, β -adrenoceptorer, histamin H₁-, muskarinlika kolinergiska, bensodiazepin- och opioidreceptorer. En serie av funktionella tester *in vitro* i isolerade organ liksom även funktionella tester *in vivo* har bekräftat avsaknaden av receptoraffinitet.

Avsaknaden av effekt på receptorer kan förklara varför citalopram ger färre vanliga biverkningar som t.ex. muntorrhet, störningar i urinblåsa och tarm, suddig syn, sederig, kardiotoxicitet och ortostatisk hypotoni.

De huvudsakliga metaboliterna av citalopram är alla SSRI fastän deras potens- och selektivitetsförhållanden är lägre jämfört med citalopram. Dock är metaboliternas selektivitetsförhållanden högre jämfört med många av de nyare SSRI-preparaten. Metaboliterna bidrar inte till den totala antidepressiva effekten.

Farmakodynamisk effekter

Undertryckande av REM-sömn (rapid eye movement) betraktas som en prediktor för antidepressiv aktivitet. Liksom tricykliska antidepressiva, andra SSRI-preparat och MAO-hämmare, undertrycker citalopram REM-sömn och ökar den djupa deltasömn (slow-wave).

Även om citalopram inte binder till opioidreceptorer potentierar citalopram den antinociceptiva effekten hos ofta använda opioidanalgetika. Den d-amfetamininducerade hyperaktiviteten efter administrering av citalopram potentierades också.

Hos människa sätter inte citalopram ned kognitiv (intellektuell funktion) eller psykomotorisk prestanda och har ingen eller minimala sedativa egenskaper, antingen ensamt eller i kombination med alkohol.

Citalopram reducerade inte salivflödet i en singeldosstudie hos humana försökspersoner och inte i någon av studierna med friska försökspersoner hade citalopram någon signifikant påverkan på kardiovaskulära parametrar. Citalopram har ingen effekt på serumnivåer av prolaktin och tillväxthormon.

I en dubbelblind, placebokontrollerad EKG-studie på friska försökspersoner, var förändringen från utgångsvärdet i QTc (Fridericia-korrigerad) 7,5 (90 % CI 5,9-9,1) ms vid dosen 20 mg/dag och 16,7 (90 % CI 15,0-18,4) ms vid dosen 60 mg/dag (se avsnitten 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 och 4.9).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorption är i det närmaste fullständig och oberoende av födointag (T_{max} genomsnitt/medelvärde 3,8 timmar). Oral biotillgänglighet är cirka 80 %.

Distribution

Den uppenbara distributionsvolymen (V_d)_β är cirka 12,3 L/kg. Plasmaproteinbindningen för citalopram och dess metaboliter är mindre än 80 %.

Metabolism

Citalopram metaboliseras till aktiva demetylcitalopram, didemetylcitalopram, citalopram-N-oxid och till ett inaktivt, deaminerat propionsyraderivat. Alla aktiva metaboliter är också selektiva serotoninåterupptagshämmare, fast svagare än modersubstansen. Oförändrat citalopram är den övervägande föreningen i plasma.

Eliminering

Halveringstiden för elimination ($T_{1/2\beta}$) är cirka 1,5 dagar och systemisk plasmaclearance för citalopram (Cl_s) är cirka 0,33 L/min, samt oral plasmaclearance (Cl_{oral}) är cirka 0,41 L/min.

Citalopram elimineras huvudsakligen via levern (85%) och resterande (15 %) via njurarna. Cirka 12 % av den dagliga dosen utsöndras i urin som oförändrat citalopram. Hepatiskt (resterande) clearance är cirka 0,35 L/min och renalt clearance cirka 0,068 L/min.

Kinetiken är linjär. Steady-statekoncentrationer i plasma uppnås efter 1-2 veckor. Genomsnittliga koncentrationer på 250 nmol/L (100-500 nmol/L) uppnås vid en daglig dos på 40 mg. Det finns ingen tydlig korrelation mellan plasmakoncentrationer av citalopram och terapeutisk respons eller biverkningar.

Äldre patienter (≥ 65 år)

Längre halveringstider och minskade clearancevärden på grund av en minskad metabolism har visats hos äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Citalopram elimineras långsammare hos patienter med nedsatt leverfunktion. Halveringstiden är cirka 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 långsammare hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion, utan betydande effekt på citaloprams farmakokinetik. Det finns ingen tillgänglig information om behandling av patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 mL/min).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Citalopram har låg akut toxicitet.

Kronisk toxicitet

I kroniska toxicitetsstudier föreligger inga fynd som har samband med den terapeutiska användningen av citalopram.

Reproduktionsstudier

Baserat på data från reproduktionstoxikologiska studier (segment I, II och III) finns det ingen anledning att oroa sig för användningen av citalopram hos fertila kvinnor.

Data från djurförsök har visat att citalopram medför en reduktion av fertilitetsindex och graviditetsindex, en reduktion av antalet implantationer och onormala spermier vid exponering långt över humanexponering.

Mutagen och carcinogen potential

Citalopram har ingen mutagen eller carcinogen potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Laktosmonohydrat

Kopovidon (E1202)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Majsstärkelse

Magnesiumstearat (E470b)

Hypromellos (E464)

Glycerol (E422)

Tablettdragering

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga speciella förvaringsförhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/PVC/PVdC blisterpack med en yttre kartong: 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 och 100 tabletter.

Aluminium/Aluminium blisterpack med en yttre kartong: 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 and 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande föreskrifter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Jubilant Pharmaceuticals nv

Axxes Business Park
Guldensporenpark 22 – Block C
9820 Merelbeke
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10mg: 49278
20mg: 49279
30mg: 49280
40mg: 49281

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2014-05-22

Datum för förnyat godkännande: 2019-04-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-01-09