

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Citalopram Orion 10 mg filmdragerade tabletter
Citalopram Orion 20 mg filmdragerade tabletter
Citalopram Orion 40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

10 mg tablett: en tablett innehåller citalopramhydrobromid motsvarande 10 mg citalopram.

20 mg tablett: en tablett innehåller citalopramhydrobromid motsvarande 20 mg citalopram.

40 mg tablett: en tablett innehåller citalopramhydrobromid motsvarande 40 mg citalopram.

Hjälpämne med känd effekt:

Laktosmonohydrat (cirka 23 mg [10 mg tablett], cirka 46 mg [20 mg tablett] och cirka 91 mg [40 mg tablett]).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Beskrivning av tabletterna:

10 mg tablett: vit, bikonvex, rund, filmdragerad tablett, märkt A på ena sidan och 05 på den andra.

20 mg tablett: vit, bikonvex, kapselformad, filmdragerad tablett, märkt A på ena sidan och 06 på den andra (brytskåra mellan 0 och 6). Tabletten kan delas i två lika stora doser.

40 mg tablett: vit, bikonvex, kapselformad, filmdragerad tablett, märkt A på ena sidan och 07 på den andra (brytskåra mellan 0 och 7). Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av egentlig depression.

Behandling av paniksyndrom med eller utan agorafobi.

Behandling av tvångssyndrom.

Profylax mot återfall av episoder med egentlig depression.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Depression:

Vuxna:

Citalopram bör administreras som en peroral singeldos på 20 mg dagligen. Dosen kan ökas till maximalt 40 mg dagligen beroende på patientens individuella svar.

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 peroral singeldos på 10 mg rekommenderas under första veckan, innan dosen ökas till 20 mg dagligen. Dosen kan ökas till maximalt 40 mg dagligen beroende på patientens individuella svar.

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 individuella svar, 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 för att undvika eventuellt återfall.

Äldre patienter (> 65 år):

För äldre patienter bör dosen sänkas till hälften av den rekommenderade dosen, dvs 10–20 mg dagligen. Den rekommenderade maximala dosen för äldre är 20 mg dagligen.

Pediatrisk population:

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

Nedsatt njurfunktion:

Justering av dosen är inte nödvändig vid milt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CLCR < 30 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion:

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

Långsamma metaboliserare avseende CYP2C19:

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 behandling. Dosen kan ökas till maximalt 20 mg dagligen beroende på patientens individuella svar (se avsnitt 5.2).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling:

Hastigt avbrytande bör undvikas. Då behandling med Citalopram Orion ska avbrytas, bör dosen minskas gradvis över en period av minst 1–2 veckor för att minska risken för utsättningssymtom (se avsnitt 4.4. samt avsnitt 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

Citalopram Orion administreras en gång dagligen. Doseringen är individuell, eftersom steady-state-nivåerna varierar mellan olika individer. Citalopram Orion kan tas med eller utan mat. Tabletterna ska tas med vätska.

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 medfött långt QT-syndrom.

Citalopram är kontraindicerat tillsammans med 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

Citalopram 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). Om serotonergt syndrom misstänks, ska behandlingen med citalopram avbrytas omedelbart och symptomatisk 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 klinisk återfallspreventionsstudie 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 citalopram 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, självskador 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 Citalopram Orion 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 särskilt 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 bipolär sjukdom kan en förskjutning ske mot en manisk fas. Citalopram ska användas med försiktighet hos patienter med mani/hypomani i anamnesen. Citalopram ska sättas ut om patienten går in i en manisk fas och adekvat behandling ska 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 förlängd blödningstid och/eller blödningsstörningar, t.ex. 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 hos 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 blödningsrubbningsar (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 (traditionellt) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört ska därför inte tas 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.

Psykos

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 torsades de pointes, har rapporterats efter att citalopram godkänts för försäljning, 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 tillråds hos patienter med signifikant bradykardi eller hos patienter som nyligen haft hjärtinfarkt eller okompenserad hjärtsvikt.

Elektrolytrubbningar, såsom hypokalemi och hypomagnesemi, ökar risken för maligna arytmier och bör åtgärdas innan behandling 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

Laktos:

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

Natrium:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

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

Kontraindicerade kombinationer:

MAO hämmare

Samtidig behandling med citalopram och MAO-hämmare kan ge svåra 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 och hos patienter som nyligen har avslutat en SSRI-behandling och påbörjat en behandling med en MAO-hämmare. I några fall har symptom som liknar serotonergt syndrom förekommit. Symptom på interaktion mellan 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. fentiazinderivat, pimozid, haloperidol), tricykliska antidepressiva, vissa antimikrobiella läkemedel (t.ex. sparfloxacin, moxifloxacin, erytromycin IV, pentamidin, behandling av malaria, särskilt halofantrin), vissa antihistaminer (astemizol, mizolastin) etc., kontraindicerat.

Pimozid

Samtidig behandling med en enkeldos av pimozid 2 mg till individer behandlade med racemisk citalopram 40 mg dagligen i 11 dagar orsakade en ökning av AUC och C_{max} av pimozid, dock ej konstant genom hela studien. Den samtida administreringen av pimozid och citalopram resulterade i en genomsnittlig förlängning av QTc intervallet med ca 10 millisekunder. På grund av att interaktion setts vid en låg dos med pimozid är samtidigt administrering av citalopram och pimozid kontraindicerat.

Kombinationer som kräver försiktighet:

Selegilin

En farmakokinetisk/farmakodynamisk studie 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 högre doser än 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).

Läkemedel som ökar risken för 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

Dynamiska interaktioner kan förekomma mellan SSRI och (traditionellt) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*), vilket resulterar i en ökad förekomst av biverkningar (se avsnitt 4.4). Farmakokinetiska interaktioner har inte undersökts.

Serotonerga 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 påvisats i kliniska studier där citalopram har givits samtidigt som litium. Det föreligger dock rapporter om förstärkta effekter när SSRI-preparat gavs i kombination med litium eller tryptofan. Därför rekommenderas försiktighet vid samtidig användning av citalopram och dessa läkemedel. Rutinmässig övervakning av litiumnivåerna ska fortsätta som vanligt.

Alkohol

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

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 kramptröskeln

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

ECT (elektrokonvulsiv terapi)

Det finns inga kliniska studier som påvisar några risker eller fördelar med kombinerad användning av elektrokonvulsiv terapi (ECT) och citalopram (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Biotransformationen av citalopram till desmetylcitalopram medieras av CYP2C19 (ca 38 %), CYP3A4 (ca 31 %) och CYP2D6 (ca 31 %) isoenzymer av cytokrom P450-systemet. Citalopram metaboliseras av mer än ett CYP-enzym, vilket innebär en lägre risk för hämning av dess biotransformation. Detta då

hämning av ett enzym kan kompenseras av ett annat. Därför har samtidig administrering av citalopram med andra läkemedel mycket låg sannolikhet att uppvisa farmakokinetiska interaktioner i klinisk praxis.

Födointag

Födointag har inte rapporterats påverka absorption och andra farmakokinetiska egenskaper hos citalopram.

Andra läkemedels effekter på citaloprams farmakokinetik

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

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

Cimetidin

Cimetidin, en stark CYP2D6-, 3A4- och 1A2-enzymhämmare, gav måttligt ökade plasmakoncentrationer av citalopram i steady state. Därför rekommenderas att försiktighet iakttas när citalopram ges i kombination med cimetidin. Samtidig administrering av escitalopram (den aktiva enantiomeren av citalopram) med omeprazol 30 mg en gång dagligen (en CYP2C19-hämmare) resulterade i måttligt (ca 50 %) ökade plasmakoncentrationer av escitalopram. Därmed bör försiktighet iakttas vid samtidig användning med CYP2C19-hämmare (t.ex. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin eller cimetidin). En minskning av dosen av citalopram kan vara nödvändig baserat på övervakning av biverkningar under samtidig behandling.

Metoprolol

Escitalopram (den aktiva enantiomeren av citalopram) är en hämmare av enzymet CYP2D6. Försiktighet rekommenderas när citalopram administreras tillsammans med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av detta enzym och som har ett 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 läkemedel

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 CYP3A4, och endast svaga hämmare av CYP1A2, CYP2C19 och CYP2D6, vilket kan jämföras med andra SSRI som påvisats som signifikanta hämmare.

Levomepromazin, digoxin och karbamazepin

Inga eller endast mycket små förändringar av 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 levomepromazin eller digoxin, vilket tyder på att citalopram varken inducerar eller hämmar P-glykoprotein.

Desipramin, imipramin

En farmakokinetisk studie visade ingen påverkan av vare sig nivåerna av citalopram eller imipramin, även om nivåerna av desipramin, den primära metaboliten av imipramin, var förhöjda. När desipramin kombineras med citalopram, har en ökning av plasmakoncentrationen av desipramin 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 graviditeter) indikerar ingen missbildande foster-/neonatal toxicitet. Citalopram ska dock endast användas under graviditet om det anses absolut nödvändigt och efter noggrann nytta-riskbedömning.

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 snart (< 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 bröstmjolk. Beräkningar visar att det ammade 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 framföra fordon och använda maskiner. Psykoaktiva läkemedel kan minska förmågan att bedöma och reagera vid akutsituationer. Patienten ska informeras om dessa effekter och göras uppmärksamma på att deras förmåga att köra bil eller använda maskiner kan påverkas.

4.8 Biverkningar

Biverkningar observerade under användning av citalopram är vanligen milda och övergående. De uppstår oftast under den första eller andra veckan av behandlingen och brukar avta därefter.

För följande reaktioner har ett dos-respons samband visats: ökad svettning, muntorrhet, insomni, somnolens, diarré, illamående och trötthet.

Tabellen visar biverkningar som associerats med SSRI och/eller citalopram och som observerats i dubbelblinda, placebokontrollerade studier eller efter lanseringen av läkemedlet. Biverkningarnas frekvens klassificeras som: 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 ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-organ-systemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymf-systemet</i>						Trombocytopeni
<i>Immun-systemet</i>						Överkänslighet, anafylaktiska reaktioner
<i>Endokrina störningar</i>						Onormal ADH-utsöndring, hyperprolaktinemi
<i>Metabolism och nutrition</i>		Minskad aptit, minskad vikt	Ökad aptit, ökad vikt	Hypонатremi		Hypokalemi
<i>Psykiatriska tillstånd</i>		Agitation, minskad libido, ångest, nervositet, förvirring, onormala drömmar, onormal orgasm (kvinnor)	Aggression, depersonalisering, hallucinationer, mani			Panikattacker, bruxism, rastlöshet, suicidtankar, suicidalt beteende ¹
<i>Centrala och perifera nerv-systemet</i>	Somnolens, insomni, huvudvärk	Tremor, parestesi, yrsel, vaksamhetsstörningar	Synkopé	Konvulsion grand mal, dyskinesi, smakförändring		Konvulsioner, serotonin-syndrom, extrapyramidala störningar, akatisi, rörelsestörningar
<i>Ögon</i>			Mydriasis			Synstörningar
<i>Öron och balans-organ</i>		Tinnitus				
<i>Hjärtat</i>			Bradykardi, takykardi			QT-förlängning, ventrikulär arytmi, inklusive torsades de pointes
<i>Blodkär</i>				Blödningar		Ortostatisk hypotension

MedDRA-organ-systemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Gäspningar				Epistaxis
Magtarmkanalen	Illamående, muntorrhet	Diarré, förstoppning, kräkningar				Gastrointestinal blödning (inkl. rektal blödning)
Lever och gallvägar				Hepatit		Onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	Ökad svettning	Klåda	Urtikaria, alopeci, hudutslag, purpura, fotosensitivitet			Angioödem, ekkymos
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi, artralgi				
Njurar och urinvägar			Urinretention			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Impotens, ejakulationsproblem, utebliven ejakulation	Kvinnor: menorrhagi			Galaktorré. Kvinnor: metrorragi, postpartumblödning ² Män: priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Trötthet	Ödem	Pyrexia		

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

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

QT-förlängning

Fall av QT-förlängning och ventrikulär arytm, inklusive torsades de pointes, har rapporterats efter att citalopram godkänts för försäljning, 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 bakom denna risk är okänd.

Utsättningssymtom vid avbrytande av SSRI-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, förvirring, 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 citalopram 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 via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Toxicitet

Omfattande kliniska data med överdosering av citalopram är begränsade och många fall involverar samtidigt överdosering av andra läkemedel/alkohol. Dödsfall med enbart citalopram har rapporterats, dock har majoriteten av dödsfall involverat överdosering med annan samtidig medicinering.

Symtom

Följande symtom observerades vid överdosering av citalopram: kramper, takykardi, somnolens, QT-förlängning, koma, kräkningar, tremor, hypotoni, hjärtstillestånd, illamående, serotonergt syndrom, agitation, bradykardi, yrsel, grenblock (BBB), QRS-förlängning, hypertoni, mydriasis, torsades de pointes, stupor, svettningar, cyanos, hyperventilation och förmaks- och ventrikelytmi.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot till citalopram. Behandlingen är symptomatisk och stödjande. Aktivt kol, osmotiskt verkande laxerande medel (såsom natriumsulfat) och ventrikelsköljning ska övervägas. Om medvetandet är påverkat, bör patienten intuberas. EKG och vitala funktioner ska övervakas.

Övervakning med EKG tillråds vid överdosering hos patienter med kronisk hjärtsvikt/bradyarytmier, hos patienter som samtidigt använder andra läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller hos patienter med förändrad metabolism, t.ex. nedsatt leverfunktion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:Psykoanaleptika, Selektiva serotoninåterupptagshämmare, ATC-kod: N06AB04

Verkningsmekanism

Citalopram är ett racemat där S-enantiomeren har farmakologisk effekt. Den farmakodynamiska effekten är specifikt relaterad till en potent och selektiv inhibering av serotonin (5-HT)-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, 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 inte påverka hjärtats retledningssystem eller blodtryck.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Citalopram är ett racemat där S-enantiomeren svarar för den farmakodynamiska effekten. De farmakokinetiska egenskaperna är baserade på racematet.

Absorption

Absorptionen är nästan fullständig och oberoende av födointag. Maximal plasmanivå nås efter cirka 4 timmar (intervall 1–6 timmar) efter administrering. Oral biotillgänglighet är cirka 80 %.

Distribution

Distributionsvolymen (V_d)_β är ca 14 (12–17) l/kg. Bindningsgraden till plasmaprotein är ca 80 % för citalopram och dess huvudmetaboliter.

Metabolism

Citalopram metaboliseras till desmetylcitalopram, didesmetylcitalopram, 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.

Eliminering

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

Linjäritet

Kinetiken är linjär. Jämviktskoncentrationer i plasma uppnås inom 1–2 veckor och varierar fyrfaldigt mellan individer. Det finns inget tydligt samband mellan plasmakoncentrationer av citalopram och 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 cirka två gånger längre och jämviktskoncentrationer av citalopram vid en viss dos är cirka två gånger högre än hos patienter med normal leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

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

Polymorfism

Långsamma metaboliserare avseende CYP2C19 har observerats ha dubbelt så höga plasmakoncentrationer av den aktiva enantiomeren jämfört med snabba metaboliserare. Ingen signifikant 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 inte påvisat risker vid terapeutisk användning av citalopram. Data från reproduktionstoxicitetsstudier (segment I, II och III) visar inte på någon särskild risk vid behandling av fertila kvinnor.

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

Tablettkärna:

Majsstärkelse
Laktosmonohydrat
Kopovidon
Cellulosa, mikrokristallin
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Makrogol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 4 år.
Burk: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC-aluminiumblister.

28 tabletter (2 x 14 tabletter) och 98 tabletter (7 x 14 tabletter).

HDPE plastburk

Citalopram Orion 10 mg filmdragerade tabletter: 30, 100 och 1 000 tabletter

Citalopram Orion 20 mg filmdragerade tabletter: 30, 56, 100, 250 och 1 000 tabletter

Citalopram Orion 40 mg filmdragerade tabletter: 30, 56, 100, och 500 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Citalopram Orion 10 mg: 24108

Citalopram Orion 20 mg: 24109

Citalopram Orion 40 mg: 24110

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2007-03-02

Datum för den senaste förnyelsen: 2011-02-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-14