

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Citalopram Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller 10 mg citalopram (som hydrobromid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 10,93 mg laktos (som monohydrat).

Citalopram Sandoz 20 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller 20 mg citalopram (som hydrobromid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 21,85 mg laktos (som monohydrat).

Citalopram Sandoz 30 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller 30 mg citalopram (som hydrobromid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 32,78 mg laktos (som monohydrat).

Citalopram Sandoz 40 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller 40 mg citalopram (som hydrobromid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 43,7 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Citalopram Sandoz 10 mg filmdragerad tablett

Vit, rund filmdragerad tablett utan brytskåra.

Citalopram Sandoz 20 mg filmdragerad tablett

Vit, avlång, bikonvex filmdragerad tablett med brytskåra på ena sidan och märkt med C20.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Citalopram Sandoz 30 mg filmdragerad tablett

Vit, avlång, bikonvex filmdragerad tablett med brytskåra på ena sidan och märkt med C30.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Citalopram Sandoz 40 mg filmdragerad tablett

Vit, avlång, bikonvex filmdragerad tablett med brytskåra på ena sidan och märkt med C40.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Egentlig depression.

Panikångest med eller utan agorafobi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Citalopram Sandoz ska administreras som en enstaka oral dos, antingen på morgonen eller på kvällen. Tabletterna kan tas med eller utan mat, men ska tas med vätska.

Vuxna

- Egentlig depression

Citalopram Sandoz bör administreras som en peroral singeldos på 20 mg dagligen.

Dosen kan ökas till maximalt 40 mg dagligen beroende på patientens individuella svar.

I kliniska prövningar var den effektivaste dosen 40 mg dagligen; 20 mg dagligen kan vara tillräckligt i individuella fall. Räknat från behandlingens start kan en antidepressiv effekt inte förväntas förrän efter tidigast två veckor. Behandlingen bör fortsätta till dess att patienten har varit symptomfri under 4–6 månader, för att ge adekvat skydd mot möjliga återfall.

- Paniksyndrom

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.

Detta för att undvika paradoxala reaktioner (t.ex. panik, ångest) (se avsnitt 4.4).

De första terapeutiska effekterna uppträder vanligen efter 2–4 veckor. Det kan ta upp till 3 månader innan full terapeutisk effekt erhålls. Det kan vara nödvändigt att fortsätta behandlingen under flera månader. Dokumentation från kliniska effektivitetsstudier av användning under mer än 6 månader är otillräcklig.

Äldre

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

Pediatrisk population

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

Nedsatt leverfunktion

För patienter med lätt till måttligt 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 bör iaktas för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Klinisk övervakning rekommenderas för dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är ej nödvändig för patienter med lindrig till måttlig nedsättning av njurfunktionen. Användning av citalopram hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) rekommenderas inte, eftersom information saknas för användning hos dessa patienter.

Långsamma metaboliserare beträffande CYP2C1

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

Lämpliga styrkor bör förskrivas för de olika doseringsregimerna.

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med citalopram

Hastigt avbrytande av behandling bör undvikas. Då behandling med citalopram 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.

4.3 Kontraindikationer

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

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Vissa patienter har uppvisat karaktäristika som liknar serotonergt syndrom.

Citalopram ska inte ges till patienter som får MAO-hämmare, däribland selegilin, i dagliga doser som överstiger 10 mg.

Citalopram ska inte ges inom fjorton dagar efter avslutad behandling med en irreversibel MAO-hämmare, eller inom den tidsperiod som anges i förskrivarinformationen för aktuell reversibel MAO-hämmare (RIMA, Reversibel Inhibitor of MAO-A).

MAO-hämmare ska inte sättas in inom 7 dagar efter avslutad citaloprambehandling (se avsnitt 4.5).

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Äldre patienter

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

Nedsatt njur- och leverfunktion

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med nedsatt njur- och leverfunktion och patienter som är långsamma CYP2C19-metaboliserare (se avsnitt 4.2).

Användning hos barn och ungdomar under 18 år

Citalopram ska inte användas för 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 de barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo.

Om man på grundval av det kliniska behovet ändå beslutar att behandla, ska patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom.

Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling hos barn och ungdomar.

Paradoxal ångest

Vissa patienter med paniksyndrom kan uppleva ökade ångestsymtom i början av behandlingen med antidepressiva. Denna paradoxala och initialt förstärkta ångest minskar vanligen under de första två veckorna efter behandlingsstarten. Låg startdos rekommenderas för att minska risken för paradoxal ångest (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. De flesta rapporterna gällde patienter som var äldre, som använde diuretika eller som hade vätskebrist av andra orsaker. Äldre kvinnliga patienter förefaller löpa särskilt hög risk.

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.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador 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 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 metaanalys baserad på placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandlingen 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.

Akatisi/psikomotorisk rastlöshet

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.

Mani

Hos patienter med manodepressiv sjukdom kan en förändring mot en manisk fas ske. Om patienten skulle gå in i en manisk fas bör citalopram sättas ut.

Utsättningssymtom som ses vid avbrytande av SSRI-behandling

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett abrupt (se avsnitt 4.8). I en klinisk prövning som undersökte återfallsprevention med citalopram, sågs biverkningar efter avbrytande av den aktiva behandlingen hos 40 % av patienterna jämfört med 20 % av patienterna som fortsatte ta 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 sömnlöshet och intensiva drömmar), agitation eller oro, illamående och/eller kräkningar, tremor, förvirring, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell instabilitet, irritabilitet och synrubbingar är de vanligast rapporterade reaktionerna. Vanligtvis är dessa symtom milda till moderata 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 behandling med citalopram", avsnitt 4.2).

Diabetes

Behandling med SSRI (selektiva serotonin-återupptagshämmare) kan förändra den glykemiska kontrollen hos patienter med diabetes. Dosen insulin och/eller orala antidiabetika kan behöva justeras.

Krampanfall

Krampanfall utgör en potentiell risk vid behandling med antidepressiva läkemedel. Behandling med citalopram ska avbrytas om patienten utvecklar krampanfall. Citalopram bör inte ges till patienter med instabil epilepsi, och patienter med stabil epilepsi bör kontrolleras noga. Citalopram-behandlingen ska avbrytas om krampanfallen ökar i frekvens.

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med SSRI-preparat och ECT, eftersom den kliniska erfarenheten är begränsad.

Blödningar

Vid behandling med SSRI förekommer rapporter om förlängd blödningstid och/eller ovanliga blödningar som ekkymos, gynekologiska blödningar, gastrointestinala blödningar och andra blödningar i hud och slemhinnor (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av substanser som är kända för att påverka trombocytfunktionen eller blödningsbenägenheten. Försiktighet bör även iaktas hos patienter med känd blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.5).

SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6 och 4.8).

Serotonergt syndrom

Sällsynta fall av serotonergt syndrom har rapporterats hos patienter som behandlats med SSRI. En kombination av symtom, som agitation, tremor, myoklonus och hypertermi, kan vara tecken på utveckling av detta tillstånd. Behandling med citalopram bör i sådant fall avbrytas omedelbart och symptomatisk behandling sättas in.

Serotonerga läkemedel

Citalopram bör inte användas tillsammans med läkemedel som har serotonerga effekter, som triptaner (inklusive sumatriptan och oxitriptan), opioider (inklusive tramadol och buprenorfin) och tryptofan på grund av risken för serotonergt syndrom.

Psykos

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

Johannesört

Biverkningar uppträder oftare vid samtidig användning av citalopram och produkter innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*). Citalopram och preparat innehållande Johannesört bör därför inte användas samtidigt (se avsnitt 4.5).

Förlängning av QT-intervallet

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 godkänts 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 iaktas för patienter med signifikant bradykardi och 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.

Glaukom med sluten kammarvinkel (trångvinkelglaukom)

SSRI, däribland citalopram, kan påverka pupillstorleken och orsaka mydriasis. Denna effekt kan göra kammarvinkeln trängre och därmed öka det intraokulära trycket och orsaka trångvinkelglaukom, särskilt hos predisponerade patienter. Citalopram ska därför användas med försiktighet till patienter med trångvinkelglaukom eller med glaukom i anamnesen.

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

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per filmdragerad 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 och moklobemid samt buspiron.

Kontraindicerade kombinationer

MAO-hämmare

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

Fall av allvarliga, och ibland dödliga, reaktioner har rapporterats hos patienter som behandlats med SSRI i kombination med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), däribland den irreversibla MAO-hämmaren selegilin och de reversibla MAO-hämmarna linezolid och moklobemid, liksom hos patienter som nyligen avslutat behandling med SSRI och har satts på MAO-hämmare.

Vissa patienter har uppvisat karaktäristika som liknar serotonergt syndrom. Symtomen på interaktion mellan aktivt ämne och en MAO-hämmare inkluderar: hypertermi, rigiditet, tremor, myoklonus, vegetativ/autonom instabilitet eventuellt med snabba fluktuationer av vitala tecken, förändrad psykisk status inklusive förvirring, 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 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. fentiazinderivat, pimozid, haloperidol), tricykliska antidepressiva, vissa antimikrobiella substanser (t.ex. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin IV, pentamidin, läkemedel mot malaria särskilt halofantrin), vissa antihistaminer (astemizol, mizolastin) kontraindicerad.

Pimozid

Samtidig administrering av pimozid 2 mg singeldos pimozid hos friska försökspersoner behandlade med racemiskt citalopram 40 mg/dag i 11 dagar orsakade endast en ökning i pimozids AUC och C_{max} , men resultatet var inte konsekvent genom hela studien. Samtidig administrering av pimozid och citalopram resulterade i en förlängning av QTc-intervallet med i genomsnitt cirka 10 millisekunder. På

grund av att interaktionen noterades vid en låg dos pimoizid är samtidig administrering av citalopram och pimoizid kontraindicerad.

Kombinationer som kräver försiktighet vid användning

Selegilin (selektiv MAO-B-hämmare)

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

Serotonerga läkemedel

Litium och tryptofan

Inga farmakodynamiska interaktioner har påvisats i kliniska studier där citalopram har administrerats samtidigt med litium. Det har dock rapporterats om ökad serotonerg effekt när SSRI-preparat administrerades i kombination med litium eller tryptofan. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av citalopram och dessa aktiva substanser. Rutinmässiga kontroller av litiumnivåer bör fortsätta som vanligt.

Samtidig administrering av läkemedel med serotonerg effekt t.ex. opioider (inklusive tramadol och buprenorfin) och triptaner (inklusive sumatriptan och oxitriptan) kan leda till att 5-HT-associerade effekter förstärks. 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

Dynamiska interaktioner mellan SSRI-preparat och naturläkemedlet johannesört (*Hypericum perforatum*) kan förekomma, vilket kan leda till fler biverkningar (se avsnitt 4.4). Farmakokinetiska interaktioner har inte studerats.

Blödningar

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

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Det finns inga kliniska studier som fastställt risk eller nytta av kombinerad behandling med elektrokonvulsiv behandling (ECT) och citalopram (se avsnitt 4.4).

Alkohol

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

Läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi

Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med läkemedel som framkallar hypokalemi/hypomagnesemi eftersom dessa tillstånd ökar risken för maligna arytmier (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som sänker kramptröskeln

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

Farmakokinetiska interaktioner

Biotransformation av citalopram till demetylcitalopram medieras av isozymerna CYP2C19 (cirka 38 %), CYP3A4 (cirka 31 %) och CYP2D6 (cirka 31 %) i cytokrom P450-systemet. Det faktum att citalopram metaboliseras av fler än ett CYP-enzym innebär att hämning av dess biotransformation är

mindre trolig, eftersom hämning av ett enzym kan kompenseras av ett annat. Därför är det mycket låg sannolikhet att samtidig administrering av citalopram och ett annat läkemedel i klinisk praxis ger farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner.

Mat

Citaloprams absorption och andra farmakokinetiska egenskaper påverkas inte av födointag.

Påverkan av andra läkemedel på farmakokinetiken för citalopram

Samtidig administrering av ketokonazol (en potent CYP3A4-hämmare) påverkade inte citaloprams farmakokinetik.

En farmakokinetisk interaktionsstudie av litium och citalopram påvisade inga farmakokinetiska interaktioner (se även ovan).

Cimetidin

Cimetidin (en potent hämmare av CYP2D6, 3A4, 1A2) orsakade en måttlig ökning av medelvärdet för steady state-nivåerna av citalopram. Försiktighet rekommenderas därför när citalopram administreras i kombination med cimetidin. Dosjustering kan vara berättigad.

Omeprazol och andra CYP2C19-hämmare

Samtidig administrering av escitalopram (den aktiva enantiomeren av citalopram) och omeprazol 30 mg en gång om dagen (en CYP2C19-hämmare) medförde måttlig (ca 50 %) höjning av plasmakoncentrationerna av escitalopram. Således bör försiktighet iakttas vid samtidig användning av CYP2C19-hämmare (t.ex. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol eller tiklopidin). En reducerad dos escitalopram kan behövas, baserat på övervakning av biverkningarna under samtidig behandling.

Metoprolol

Försiktighet rekommenderas när citalopram administreras samtidigt med andra läkemedel som främst metaboliseras av detta enzym och har ett snävt terapeutiskt index, t.ex. flekainid, propafenon och metoprolol (när det används mot hjärtsvikt), eller vissa läkemedel som verkar på CNS och främst metaboliseras av CYP2D6, t.ex. antidepressiva som desipramin, klomipramin och nortriptylin eller antipsykotika som risperidon, tioridazin och haloperidol. Dosen kan behöva justeras. Administrering av citalopram samtidigt med metoprolol gav en fördubbling av plasmanivån av metoprolol men ingen statistiskt signifikant ökning av metoprolols verkan på blodtryck och hjärtrytm.

Påverkan av citalopram på andra läkemedel

En farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktionsstudie på friska frivilliga försökspersoner, med samtidig administrering av citalopram och metoprolol (ett CYP2D6-substrat), visade en fördubbling av koncentrationen av metoprolol, men ingen statistiskt signifikant ökning av metoprolols effekter på blodtryck och hjärtfrekvens. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av metoprolol och citalopram. Dosjustering kan behövas.

Citalopram och demetylcitalopram är obetydliga hämmare av CYP2C9, CYP2E1 och CYP3A4, samt enbart svaga hämmare av CYP1A2, CYP2C19 och CYP2D6 jämfört med andra SSRI-preparat, vilka har fastställts som signifikanta hämmare.

Levomepromazin, digoxin, karbamazepin

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

Ingen farmakokinetisk interaktion observerades mellan citalopram och levomepromazin eller digoxin (vilket indikerar att citalopram vare sig inducerar eller inhiberar P-glykoprotein).

Desipramin, imipramin

I en farmakokinetisk studie sågs ingen effekt på vare sig citalopram- eller imipraminnivåerna, även om koncentrationen av desipramin, imipramins primära metabolit, var förhöjd. När desipramin kombineras med citalopram har förhöjda plasmanivåer av desipramin observerats. Minskning av desipramindosen kan behövas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Publicerade data angående gravida kvinnor (mer än 2 500 exponerade graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på foster-/neonatal toxicitet. Citalopram skall emellertid endast användas under graviditet då det är absolut nödvändigt och endast efter noggrant övervägande av risk/nytta med behandlingen.

Nyfödda barn ska observeras om modern använt citalopram sent under graviditeten, särskilt under tredje trimestern. Abrupt utsättning ska undvikas under graviditet.

Följande symtom kan uppträda hos nyfödda barn efter att modern använt SSRI/SNRI sent under graviditeten: andningssvårigheter, cyanos, apné, kramper, temperaturinstabilitet, matningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertonus, hypotonus, hyperreflexi, tremor, darningar, 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-preparat under graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos det nyfödda barnet (PPHN). Den observerade risken var ungefär 5 fall per tusen graviditeter. Hos dem 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. 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

Djurstudier har visat att citalopram kan försämra spermans kvalitet (se avsnitt 5.3). Fallrapporter avseende personer som behandlats med vissa SSRI-preparat har visat att påverkan på spermans kvalitet är reversibel.

Ingen påverkan på human fertilitet har hittills observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Citalopram har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Psykoaktiva läkemedel kan försämra omdöme och reaktionsförmåga. Patienterna bör informeras om dessa effekter och varnas om att deras förmåga att köra bil eller använda maskiner kan påverkas.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som observerats för citalopram är normalt milda och övergående. De är vanligast under behandlingens första en till två veckor och minskar oftast efter hand. Biverkningar redovisas enligt MedDRA:s rekommenderade termer.

Dosrespons visades för följande reaktioner: ökad svettning, muntorrhet, insomni, somnolens, diarré, illamående och trötthet.

Tabellen visar procenten biverkningar associerade med SSRI-preparat och/eller citalopram som sågs antingen hos $\geq 1\%$ av patienterna i dubbelblinda placebokontrollerade studier eller som rapporterats efter godkännandet för försäljning. Frekvenser definieras 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 ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Frekvens	Rekommenderad term
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighet, anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Sällsynta	Otillräcklig insöndring av antidiuretiskt hormon (se avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Hyperprolaktinemi
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit, viktminskning
	Mindre vanliga	Viktökning, ökad aptit
	Sällsynta	Hyponatremi
	Ingen känd frekvens	Hypokalemi
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	Agitation, nervositet, sänkt libido, onormal orgasm (kvinnor), ångest, förvirring, nedsatt koncentrationsförmåga, onormala drömmar, minnesförlust
	Mindre vanliga	Aggression, depersonalisation, hallucination, mani, eufori, ökad libido
	Ingen känd frekvens	Paniksyndrom, bruxism, rastlöshet, självmordstankar, självmordsbeteende ¹
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Letargi (sömnighet), insomni, huvudvärk, somnolens
	Vanliga	Parestesi, tremor, sömnstörningar, migrän, uppmärksamhetsstörning, yrsel
	Mindre vanliga	Svimning, synkope, krampanfall
	Sällsynta	Generaliserade krampanfall, dyskinesi, smakrubbing
	Ingen känd frekvens	Serotonergt syndrom, akatisi, rörelsestörningar, krampanfall, extrapyramidala störningar, kramper
Ögon	Mindre vanliga	Mydriasis
	Ingen känd frekvens	Synstörningar
Öron och balansorgan	Vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Palpitationer, bradykardi, takykardi,
	Ingen känd frekvens	Ventrikulär arytmi inklusive torsade de pointes, QT-förlängning på EKG
Blodkärl	Vanliga	Hypotoni, hypertoni

Organsystemklass	Frekvens	Rekommenderad term
	Sällsynta	Blödning
	Ingen känd frekvens	Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Gäspningar, rinit, sinuit
	Mindre vanliga	Dyspné
	Sällsynta	Hosta
	Ingen känd frekvens	Epistaxis
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet, illamående
	Vanliga	Diarré, kräkningar, dyspepsi, buksmärtor, flatulens, ökad salivavsöndring, förstoppning
	Ingen känd frekvens	Gastrointestinal blödning (inklusive rektal blödning)
Lever och gallvägar	Sällsynta	Hepatit
	Ingen känd frekvens	Onormala leverfunktionsvärden, pankreatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Ökad svettning
	Vanliga	Pruritus
	Mindre vanliga	Urtikaria, alopeci, purpura, ljuskänslighetsreaktion, hudutslag
	Ingen känd frekvens	Angioödem, ekkymos
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi, artralgi
Njurar och urinvägar	Vanliga	Polyuri, miktionsrubbnings
	Mindre vanliga	Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Impotens, ejakulationsrubbnings, oförmåga att ejakulera, dysmenorré
	Mindre vanliga	Kvinnor: menorrhagi
	Ingen känd frekvens	Kvinnor: metrorragi Män: priapism, galaktorré Postpartumblödning ²
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni
	Vanliga	Trötthet, pyrexia
	Mindre vanliga	Ödem, sjukdomskänsla

¹ Fall av självmordstankar 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).

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.

Förlängt QT-intervall

Fall av QT-förlängning och kammararytmi, inklusive torsade de pointes, har rapporterats efter försäljningsstarten, främst hos kvinnor med hypokalemi eller redan befintlig QT-förlängning eller andra hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 och 5.1).

Utsättningssymtom som ses vid avbrytande av SSRI-behandling

Avbrytande av citalopram (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkning, tremor, förvirring, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell instabilitet, irritabilitet och synrubbingar är de vanligast rapporterade reaktionerna. I allmänhet är dessa symtom milda till moderata 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet

Det finns begränsade kliniska data om överdosering med citalopram och många fall involverar samtidig överdosering med andra läkemedel/alkohol. Dödsfall vid överdosering av enbart citalopram har rapporterats, men en majoritet av fallen med dödlig utgång har involverat samtidig överdosering av andra läkemedel.

Symtom

Följande symtom har förekommit vid rapporterade fall av överdos med citalopram:

kramper, 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, svettning, cyanos, hyperventilation, atriell och ventrikulär arytm samt rabdomyolys. Dödliga fall har rapporterats.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot citalopram. Öppna luftvägarna och håll dem öppna, säkerställ adekvat syretillförsel och andningsfunktion. Behandlingen bör vara symtomatisk och stödjande. Aktivt kol, osmotiskt verkande laxerande medel (t.ex. natriumsulfat) och framkallning av kräkning bör övervägas. Om medvetandet är påverkat bör patienten intuberas. EKG och vitala tecken bör kontrolleras.

EKG-övervakning tillråds vid överdosering till patienter med kongestiv hjärtsvikt/bradyarytmier, till patienter som samtidigt använder andra läkemedel som förlänger QT-intervallet, samt till patienter med förändrad metabolism t.ex. nedsatt leverfunktion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: selektiva serotoninåterupptagshämmare
ATC-kod: N06AB04.

Citalopram är ett antidepressivt medel med en stark och selektiv hämmande verkan på upptaget av 5-hydroxitryptamin (5-HT, serotonin).

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Toleransutveckling mot den serotoninåterupptagshämmande effekten förekommer inte vid långtidsbehandling med citalopram.

Den antidepressiva effekten orsakas sannolikt av den specifika serotoninåterupptagshämningen i hjärnans neuroner.

Citalopram har nästan ingen effekt på det neuronala upptaget av noradrenalin, dopamin och gammaaminosmörtsyra. Citalopram uppvisar ingen affinitet, eller endast mycket liten sådan, för kolinerga, histaminerga och ett flertal olika adrenerga, serotonerga och dopaminerga receptorer. Citalopram är ett bicykliskt isobenzofuranderivat som inte är kemiskt besläktat med tricykliska och tetracykliska antidepressiva eller andra tillgängliga antidepressiva läkemedel. Citaloprams viktigaste metaboliter är också selektiva serotoninåterupptagshämmare, dock i mindre grad. Metaboliterna anses inte bidra till den övergripande antidepressiva effekten.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna karaktäristika hos den aktiva substansen

Absorption

Citalopram absorberas snabbt efter oral administrering: den maximala plasmakoncentrationen uppnås i genomsnitt efter ca 4 (1-7) timmar. Absorptionen är oberoende av födointag. Den orala biotillgängligheten är ca 80 %.

Distribution

Distributionsvolymen är 12-17 l/kg. Plasmaproteinbindningen av citalopram och dess metaboliter är lägre än 80 %.

Metabolism

Citalopram metaboliseras till demetylcitalopram, didemetylcitalopram, citalopram-N-oxid och ett deaminerat propionsyraderivat. Propionsyraderivatet är farmakologiskt inaktivt. Demetylcitalopram, didemetylcitalopram och citalopram-N-oxid är selektiva serotoninåterupptagshämmare, dock i mindre grad än modersubstansen.

Koncentrationerna av desmetylcitalopram och didesmetylcitalopram är vanligen 30–50 % respektive 5–10 % av citalopramkoncentrationen. Metaboliseringen av citalopram till desmetylcitalopram sker via CYP2C19 (ca 38 %), CYP3A4 (ca 31 %) och CYP2D6 (ca 31 %).

Det viktigaste metaboliserande enzymet är CYP2C19. Visst bidrag från CYP3A4 och CYP2D6 är möjligt.

Eliminering

Plasmahalveringstiden är ca 36 timmar. Efter systemisk administrering är plasmaclearance ca 0,3–0,4 l/min, och efter oral administrering är plasmaclearance ca 0,4 l/min.

Citalopram elimineras huvudsakligen via levern (85 %), men även delvis via njurarna (15 %). 12–23 % av administrerad dos utsöndras i urin som oförändrat citalopram. Leverclearance är cirka 0,3 l/min och njurclearance är 0,05–0,08 l/min.

Steady state-koncentrationen uppnås efter 1–2 veckor. Ett linjärt samband har påvisats mellan administrerad dos och koncentrationerna i plasma vid steady state. Vid en dos på 40 mg per dag nås en genomsnittlig plasmakoncentration på ca 300 nmol/l. Det finns ingen tydlig korrelation mellan citaloprams plasmakoncentration och terapeutisk respons eller biverkningar.

Karaktäristika vid behandling av speciella patientkategorier

Längre plasmahalveringstider och lägre clearance har setts hos äldre patienter till följd av långsammare metabolism.

Elimineringen av citalopram sker långsammare hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Plasmahalveringstiden är ca dubbelt så lång och plasmakoncentrationen vid steady state är ca dubbelt så hög jämfört med patienter med normal leverfunktion.

Elimineringen av citalopram sker långsammare hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. En längre halveringstid och liten ökning i exponeringen av citalopram har observerats utan att det har någon väsentlig påverkan på citaloprums farmakokinetik. Ingen information finns tillgänglig beträffande behandlingen av patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 20 ml/min).

Polymorfism

Man har observerat att långsamma metaboliserare beträffande CYP2C19 har två gånger så hög plasmakoncentration av escitalopram jämfört med omfattande metaboliserare. Inga relevanta ändringar i exponeringen observerades hos långsamma metaboliserare beträffande CYP2D6 (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Fosfolipidos har observerats i flera organ efter multipel administrering till råttor. Effekten var reversibel efter utsättande. Ackumulering av fosfolipider har observerats hos djur vid långtidsstudier med ett flertal katjon-amfofila läkemedel. Den kliniska relevansen av dessa resultat är inte klarlagd.

Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor har visat skelettmissbildningar hos avkomman, men ingen ökad frekvens av missbildningar. Effekterna kan vara relaterade till den farmakologiska aktiviteten eller en direkt följd av maternell toxicitet. Peri- och postnatale studier har påvisat reducerad överlevnad hos avkomman under amningsperioden. Risker för människa är okända.

Djurstudier har visat att citalopram kan ge lägre fertilitetsindex och graviditetsindex, färre antal implantationer och onormala spermier vid exponering betydligt över exponeringen hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Glycerol 85 %

Magnesiumstearat

Majsstärkelse

Laktosmonohydrat

Kopovidon

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Filmdragering:

Makrogol 6000

Hypromellos

Talk

Titandioxid (färgämne E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tabletterna är förpackade i blister av PVDC/PVC/aluminium eller i burkar av HDPE som i sin tur är förpackade i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

Citalopram 10 mg filmdragerade tabletter:

Blister: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 och 100 filmdragerade tabletter

Burk: 100, 105 och 250* filmdragerade tabletter

Citalopram 20 mg filmdragerade tabletter:

Blister: 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 40, 49, 49 x 1, 50, 50 x 1, 56, 98, 100, 100 x 1 och 250 filmdragerade tabletter

Burk: 100, 105 och 250* filmdragerade tabletter

Citalopram 30 mg filmdragerade tabletter:

Blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 49, 49 x 1, 50, 56, 98, 100 och 100 x 1 filmdragerade tabletter

Burk: 100 och 105 filmdragerade tabletter

Citalopram 40 mg filmdragerade tabletter:

Blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 49, 49 x 1, 50, 56, 98, 100 och 100 x 1 filmdragerade tabletter

Burk: 100, 105 och 250* filmdragerade tabletter

*endast för dosdispensering och sjukhusbruk.

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 anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 21044

20 mg: 21045

30 mg: 21046

40 mg: 21047

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2004-10-29

Datum för den senaste förnyelsen: 2008-09-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-22