

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Citalopram Teva 10 mg filmdragerade tabletter  
Citalopram Teva 20 mg filmdragerade tabletter  
Citalopram Teva 40 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### **10 mg**

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg citalopram (som hydrobromid).

#### **20 mg**

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg citalopram (som hydrobromid).

#### **40 mg**

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg citalopram (som hydrobromid).

#### Hjälpämnen med känd effekt

#### **10 mg**

Varje tablett innehåller 13,334 mg laktosmonohydrat.

#### **20 mg**

Varje tablett innehåller 26,667 mg laktosmonohydrat.

#### **40 mg**

Varje tablett innehåller 53,334 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

#### **10 mg**

Rund, vit tablett med en diameter på 6 mm.

#### **20 mg**

Oval, vit tablett med en skåra på den ena sidan och en diameter på 8 mm.

#### **40 mg**

Oval, vit tablett med en skåra på den ena sidan och en diameter på 11 mm.

#### **20 mg + 40 mg**

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Behandling av episoder med egentlig depression.

#### **4.2 Dosering och administreringsätt**

## Dosering

Den antidepressiva effekten kan i regel förväntas först efter minst två veckors behandling. Behandlingen bör pågå tills patienten varit symtomfri i 4-6 månader. Citalopram bör sättas ut långsamt och det rekommenderas att dosen successivt reduceras under 1-2 veckor.

### *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.

### *Pediatrisk population*

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

### *Äldre (>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 ej nödvändig vid mild till måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 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 2 veckorna av behandling. Dosen kan ökas till maximalt 20 mg dagligen beroende på patientens individuella svar. Försiktighet och särskild noggrann dosritrering bör iaktas för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

### *Långsamma metaboliserare beträffande 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 behandlingen*

Hastigt avbrytande bör undvikas. Då behandling med Citalopram Teva stoppas, bör dosen gradvis reduceras över en period av 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 upphör, kan man överväga att återgå till den dos som tidigare föreskrivits. Läkaren kan senare fortsätta att minska dosen, i en mer gradvis takt.

## Administreringssätt

Citalopram Teva administreras oralt en gång dagligen, antingen på morgonen eller på kvällen. Tabletterna kan tas med eller utan mat, men ska tas tillsammans med vätska.

## **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 ska inte ges till patienter som använder monoaminoxidas-hämmare (MAO-hämmare) inklusive selegilin, i dagsdoser som överstiger 10 mg per dag. Citalopram ska inte ges förrän 14 dagar efter avbruten behandling med en irreversibel MAO-hämmare, eller efter den tid som anges för reversibla MAO-hämmare och som finns beskriven i förskrivarinformationen för MAO-hämmaren. Behandlingen med MAO-hämmare bör inte inledas förrän 7 dagar efter avbruten behandling med citalopram (se avsnitt 4.5).

- Citalopram är kontraindicerat i kombination med linezolid om det inte finns möjlighet till noggrann övervakning och kontroll av blodtryck (se avsnitt 4.5).
- Citalopram är kontraindicerat för patienter med känd förlängning av QT-intervall eller medfött långt QT-syndrom.
- Citalopram 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.

##### Pediatrisk population

Antidepressiva skall 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, skall 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.

##### Paradoxal ångest

En del patienter med paniksyndrom kan uppleva ökade ångestsymtom vid insättning av antidepressiva medel. Denna reaktion brukar avta inom två veckor 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 i sällsynta fall vid användning av SSRI och upphör i regel efter avslutad behandling. Äldre, kvinnliga patienter verkar ha en högre risk att drabbas.

##### 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. 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, skall 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 känsla av rastlöshet och psykomotorisk 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 bipolär 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. Citaloprambehandlingen ska avbrytas hos patienter som drabbas av krampanfall. Citalopram bör undvikas hos patienter med instabil epilepsi och patienter med kontrollerad epilepsi bör övervakas. Citaloprambehandlingen 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. Kombinerade symtom såsom agitation, tremor, myoklonus och hypertermi, 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. triptaner (inklusive sumatriptan och oxitriptan), opioider (inklusive tramadol) och tryptofan.

### Blödning

Förlängd blödningstid och/eller blödningsstörningar har rapporterats vid behandling med SSRI t.ex. ekkymos, gynekologiska blödningar, gastrointestinala blödningar och andra blödningar i hud och slemhinnor (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-preparat, speciellt vid kombination med substanser som man vet påverkar trombocyternas funktion eller andra substanser som kan öka risken för blödningar samt hos patienter med tidigare blödningsrubbnings (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 parestesi), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensiva drömmar), oro eller ångest, illamående och/eller kräkningar, diarré, förvirring, svettningar, huvudvärk, diarré, hjärtklappning, 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

dessas 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 Teva 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 psykotiska symtomen.

#### Förlängt QT-intervall

Citalopram har visat sig orsaka en dosberoende förlängning av QT-intervallet. Fall av QT-intervallförlängning och ventrikulär arytmi 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 skall 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.

#### 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.

#### 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

Användning av citalopram till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) rekommenderas inte, eftersom det inte finns någon information om behandling av denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

#### Nedsatt leverfunktion

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

#### Hjälpämnen

##### Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption.

##### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är nästintill "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 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 några fall har symtom som liknar serotonergt syndrom förekommit. Symtom på interaktion mellan aktivt ämne och en MAO-hämmare inkluderar: agitation, tremor, hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom instabilitet eventuellt med snabba växlingar av vitala tecken, förändringar i mental status som omfattar förvirring, irritabilitet och häftig agitation som kan utvecklas till delirium och koma (se avsnitt 4.3).

#### QT-förlängning

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, pimoqid, haloperidol), tricykliska antidepressiva, vissa antimikrobiella substanser (t.ex. sparfloxacin, moxifloxacin, erytromycin IV, pentamidin, malaria behandling särskilt halofantrin), vissa antihistaminer (astemizol, hydroxizin, mizolastin) kontraindicerat.

#### Pimoqid

Samtidig behandling med 2 mg singeldos pimoqid hos försökspersoner behandlade med racemiskt citalopram 40 mg/dag i 11 dagar orsakade en ökning i pimoqids AUC och C<sub>max</sub>, fastän inte konsekvent under studiens gång. Samadministreringen av pimoqid och citalopram orsakade en genomsnittlig ökning i det maximalt uppmätta QT<sub>c</sub> intervallet på 10 millisekunder. På grund av att interaktionen observerades vid en låg dos av pimoqid, är samtidig administrering av citalopram och pimoqid 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 aktiva substanser. Regelbundna kontroller av litiumkoncentrationerna bör utföras som vanligt.

Samtidig administrering med serotonerga läkemedel t.ex. opioider (inklusive tramadol) och triptaner (inklusive sumatriptan och oxitriptan) och tryptofan 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 (tex atypiska antipsykotika, fentiaziner och tricykliska antidepressiva). 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, fentiaziner, tioxantener), meflokin bupropion och tramadol).

#### *Neuroleptika*

Citalopram har inte visat några kliniskt signifikanta interaktioner med neuroleptika. Liksom med andra SSRI-preparat kan dock risken för farmakodynamiska interaktioner inte uteslutas.

### ***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). Det föreligger dock rapporter om förstärkta serotonerga effekter när SSRI-preparat gavs i kombination med litium eller tryptofan. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av citalopram och dessa aktiva substanser. Regelbundna kontroller av litiumkoncentrationerna bör utföras som vanligt.

#### *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 iakttas vid samtidig användning med CYP2C19-hämmare (t.ex. omeprazol, esomeprazol, fluconazole, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) eller cimetidin. Dosjustering kan behövas, baserat på övervakning av biverkningarna under samtidig behandling.

#### Metoprolol

Försiktighet rekommenderas när citalopram administreras tillsammans med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av enzymet CYP2D6 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. 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.

Metabolismen av escitalopram sker huvudsakligen genom CYP2C19. CYP3A4 och CYP2D6 kan också bidra till metabolismen, men i mindre utsträckning. Metabolismen av den viktiga metaboliten S-DCT (demetylerat escitalopram) förefaller att delvis katalyseras av CYP2D6.

#### Effekter av citalopram på andra läkemedel

Escitalopram (den aktiva enantiomeren i citalopram) hämmar enzymet CYP2D6. Försiktighet rekommenderas då citalopram ges samtidigt med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av detta enzym, och som har ett snävt terapeutiskt index, t.ex. flekainid, propafenon och metoprolol (vid användning vid hjärtsvikt), eller vissa CNS verkande läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6, t.ex. antidepressiva medel såsom desipramin, klomipramin och nortriptylin eller antipsykotika som risperidon, tioridazin och haloperidol. Dosjustering kan behövas.

En farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktionsstudie med samtidig administration av citalopram och metoprolol (ett CYP2D6-substrat) visade en tvåfaldig ökning i koncentrationen av metoprolol. Dock påvisades ingen statistiskt signifikant ökning i metoprolol effekt på blodtryck och hjärtfrekvens i friska frivilliga.

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 2500 graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet 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 skall hållas under observation om modern fortsätter använda citalopram under graviditetens senare del, särskilt under tredje trimestern. Plötsligt 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, hypertonus, hypotonus, hyperreflexi, tremor, darmningar, irritabilitet, letargi, ihållande gråt, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero på antingen serotonergiska effekter eller utsättningssymtom. I majoriteten av fallen debuterar dessa komplikationerna omedelbart eller inom 24 timmar efter partus.

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

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

### Amning

Citalopram utsöndras i 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. Om behandling med citalopram bedöms nödvändig ska avbrytande av amningen övervägas.

### Fertilitet

#### *Fertilitet hos män*

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 liten eller måttlig inverkan på förmågan att köra bil eller 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 köra bil eller använda maskiner kan påverkas.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningar orsakade av citalopram är vanligtvis lindriga och övergående. De är mest påtagliga 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 utmattning.

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.

Frekvensen av biverkningarna definieras som:

Mycket vanliga ( $> 1/10$ )

|                     |                                            |
|---------------------|--------------------------------------------|
| Vanliga             | (≥1/100, <1/10)                            |
| Mindre vanliga      | (≥1/1000, <1/100)                          |
| Sällsynta           | (≥1/10000, <1/1000)                        |
| Mycket sällsynta    | (<1/10000, inklusive enstaka rapporter)    |
| Ingen känd frekvens | (kan inte beräknas från tillgängliga data) |

| Systemorganklass                          | Frekvens            | Biverkningar                                                                                                      |
|-------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektioner och infestationer             | Vanliga             | Rinit                                                                                                             |
| Blodet och lymfsystemet                   | Ingen känd frekvens | Trombocytopeni                                                                                                    |
| Immunsystemet                             | Ingen känd frekvens | Överkänslighet, anafylaktisk reaktion                                                                             |
| Endokrina systemet                        | Ingen känd frekvens | Inadekvat sekretion av ADH, hyperprolaktinemi                                                                     |
| Metabolism och nutrition                  | Vanliga             | Minskad aptit, viktninskning                                                                                      |
|                                           | Mindre vanliga      | Ökad aptit, viktökning, anorexi                                                                                   |
|                                           | Sällsynta           | Hyponatremi                                                                                                       |
|                                           | Ingen känd frekvens | Hypokalemi                                                                                                        |
| Psykiska störningar                       | Vanliga             | Agitation, minskad libido, oro, nervositet, konfusion, onormal orgasm (kvinnor), onormala drömmar, apati          |
|                                           | Mindre vanliga      | Aggression, personlighetsförändring, hallucinationer, mani, eufori                                                |
|                                           | Sällsynta           | Psykomotorisk oro                                                                                                 |
|                                           | Ingen känd frekvens | Panikattacker, tandgnissling, rastlöshet, suicidtankar, suicidalt beteende <sup>1</sup>                           |
| Centrala och perifera nervsystemet        | Mycket vanliga      | Somnolens, sömnlöshet, huvudvärk                                                                                  |
|                                           | Vanliga             | Tremor, parestesier, yrsel, koncentrationssvårigheter                                                             |
|                                           | Mindre vanliga      | Synkope                                                                                                           |
|                                           | Sällsynta           | Konvulsioner grand mal, dyskinesi, smakförändringar                                                               |
|                                           | Ingen känd frekvens | Konvulsioner, serotonergt syndrom, extrapyramidal störning, akatisi, problem med rörelse (s.k. movement disorder) |
| Ögon                                      | Mindre vanliga      | Mydriasis                                                                                                         |
|                                           | Ingen känd frekvens | Synstörningar                                                                                                     |
| Öron och balansorgan                      | Vanliga             | Tinnitus                                                                                                          |
| Hjärtat                                   | Mycket vanliga      | Palpitationer                                                                                                     |
|                                           | Mindre vanliga      | Bradykardi, takykardi                                                                                             |
|                                           | Ingen känd frekvens | QT-förlängning, ventrikulär arythmi inklusive Torsade de Pointes <sup>2</sup>                                     |
| Blodkärll                                 | Sällsynta           | Blödning                                                                                                          |
|                                           | Ingen känd frekvens | Ortostatisk hypotension                                                                                           |
| Andningsvägar, bröst-korg och mediastinum | Vanliga             | Gäspningar                                                                                                        |
|                                           | Mindre vanliga      | Hosta                                                                                                             |
|                                           | Ingen känd frekvens | Näsblödning                                                                                                       |
| Magtarmkanalen                            | Mycket vanliga      | Muntorrhet, illamående                                                                                            |
|                                           | Vanliga             | Diarré, kräkningar, förstoppning, dyspepsi, buksmärta, flatulens, ökad salivering                                 |
|                                           | 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, alopeci, utslag, purpura, fotosensitivitet                                                          |
|                                           | Ingen känd frekvens | Ekkymos, angioödem                                                                                                |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv     | Vanliga             | Myalgi, artralgi                                                                                                  |
| Njurar och urinvägar                      | Vanliga             | Miktionsstörning                                                                                                  |

|                                                             |                     |                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             | Mindre vanliga      | Svårigheter att tömma blåsan                                                      |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel                          | Vanliga             | Impotens, ejakulationsstörningar, oförmåga att ejakulera                          |
|                                                             | Mindre vanliga      | Kvinnor: kraftig menstruation                                                     |
|                                                             | Ingen känd frekvens | Kvinnor: metrorragi, postpartumblödning <sup>3</sup><br>Män: priapism, galaktorré |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mycket vanliga      | Asteni                                                                            |
|                                                             | Vanliga             | Trötthet                                                                          |
|                                                             | Mindre vanliga      | Ödem, allmän sjukdomskänsla                                                       |
|                                                             | Sällsynta           | Feber                                                                             |

Antal patienter: citalopram/placebo = 1346/545

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

<sup>2</sup> Förlängning av QT-intervallet

Fall av QT-förlängning och ventrikulär arytm i inklusive Torsades 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, 4.9 och 5.1).

<sup>3</sup> 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 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 parestesi), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell instabilitet, irritabilitet och synstörningar är de mest vanligt 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

[www.lakemedelsverket.se](http://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, hypotension, hjärtstillestånd, illamående, serotonergt syndrom, agitation, bradykardi, yrsel, grenblock, QRS-förlängning,

hypertension, mydriasis, Torsade de Pointes, stupor, transpiration, cyanos, hyperventilering och arteriell och ventrikulär arytm.

### Behandling

Det finns ingen känd specifik antidot mot citalopram. Behandlingen ska vara symtomatisk och understödjande. 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 medfödd 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 medel, selektiva serotoninåterupptagshämmare, ATC-kod: N06AB04

#### Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Toleransutveckling mot citaloprams hämmande effekt av 5-HT-återupptaget förekommer inte under långtidsbehandling.

Den antidepressiva effekten är sannolikt kopplad till den specifika hämningen av återupptag av serotonin i hjärnans neuroner.

Citalopram har nästan ingen effekt på det neurala upptaget av noradrenalin, dopamin och gammaaminosmörtsyra. Citalopram uppvisar ingen eller mycket låg affinitet till kolinerga receptorer, histaminreceptorer och ett antal adrenerga, serotonerga och dopaminerga receptorer.

Citalopram är ett bicykliskt isobensofuranderivat som inte är kemiskt besläktat med tricykliska, tetracykliska eller andra tillgängliga antidepressiva. Huvudmetaboliterna av citalopram är också selektiva serotoninåterupptagshämmare, fast i mindre utsträckning. Metaboliterna anses inte bidra till den övergripande antidepressiva effekten.

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 20 mg/dag och 16,7 (90% CI från 15,0 till 18,4) msek vid 60 mg/dag (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 och 4.9).

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### ***Allmänna egenskaper hos den aktiva substansen***

##### Absorption

Citalopram absorberas snabbt efter oral administrering. Maximal plasmakoncentration erhålls efter i genomsnitt 4 (1-7) timmar. Absorptionen påverkas ej av födointag. Oral biotillgänglighet är ungefär 80 %.

##### Distribution

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

##### Metabolism

Citalopram metaboliseras till demetylcitalopram, didemetylcitalopram, citalopram-N-oxid och till ett deaminerat propionsyraderivat. Propionsyraderivatet är farmakologiskt inaktivt. Demetylcitalopram,

didesmetylcitalopram och citalopram-N-oxid är selektiva serotoninåterupptagshämmare, fast svagare än modersubstansen.

Citalopram metaboliseras huvudsakligen av CYP2C19 enzym (ca 60 %), och i mindre utsträckning av CYP3A4 (ca. 30 %) och CYP2D6 (ca. 10 %) enzymer. Citalopram och demetylcitalopram är svaga hämmare av CYP1A2, CYP2C19 och CYP2D6. Det faktum att citalopram metaboliseras av flera CYP innebär att hämning av dess metabolism är mindre troligt eftersom hämning av ett enzym kan kompenseras av ett annat.

#### Eliminering

Halveringstiden i plasma är ca 1½ dygn. Systemisk plasmaclearance är ca 0,3-0,4 l/min och efter en oral administrering är plasmaclearance ca 0,4 l/min. Citalopram elimineras främst via levern (85 %) men även delvis via njurarna (15%). 12-23 % av given dos utsöndras oförändrat i urin. Hepatiskt clearance är ca 0,3 l/min och renalt clearance är 0,05-0,08 l/min.

Steady-statekoncentrationer uppnås efter 1-2 veckor. Ett linjärt samband har visats mellan administrerad dos och plasmahalten vid steady state. Vid en dos på 40 mg per dag nås en medelkoncentration i plasma på ca 300 nmol/l. Det finns ingen tydlig korrelation mellan plasmakoncentrationer av citalopram och terapeutisk respons eller biverkningar.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre (≥65 år)*

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

##### *Nedsatt leverfunktion*

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

##### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion har en längre halveringstid och en liten ökning i exponeringen av citalopram observerats. Citalopram elimineras långsammare, utan betydande effekt på citaloprams farmakokinetik. Det finns ingen tillgänglig information om behandling av patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min).

##### *Polymorfism*

Långsamma metaboliserare beträffande CYP2C19 har observerats ha dubbelt så höga plasmakoncentrationer av escitalopram jämfört med snabba metaboliserare. Inga relevanta förändringar i exponering observerades hos långsamma metaboliserare beträffande CYP2D6 (se avsnitt 4.2).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Fosfolipidos i flera organ har observerats vid upprepade tillförelser till råttor. Effekten är reversibel vid utsättande. I djurförsök har ackumulering av fosfolipider setts i långtidsstudier med många katjon-amfofila läkemedel. Den kliniska relevansen av dessa fynd är oklar.

Reproduktionstoxikologiska studier i råttor har visat skelettanomalier hos avkomman, men ingen ökad missbildningsfrekvens. Effekterna kan vara relaterade till den farmakologiska aktiviteten eller en följd av toxicitet hos modern. Peri- och postnatale studier har visat minskad överlevnad hos avkomman under digivningsperioden. Den potentiella risken för människor är okänd.

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*

Cellulosa, mikrokristallin (E460i)

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Kopovidon

Glycerol (E422)

Kroskarmellosnatrium (E466)

Magnesiumstearat (E470b)

#### *Tablettdragering*

Titandioxid (E171)

Hypromellos (E464)

Makrogol (E431)

Cellulosa, mikrokristallin (E460i)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

#### HDPE-burk

Hållbarhet efter första öppnandet av burken är 100 dagar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Citalopram 10 mg, 20 mg och 40 mg packade i blisterförpackning bestående av PVC/PVdC och aluminiumfolie.

#### **10 mg**

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

Förpackningsstorlek: 50x1 perforerat endosblister

#### **20 mg + 40 mg**

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 och 120 filmdragerade tabletter

Förpackningsstorlekar: 50 x1 perforerat endosblister

#### HDPE-burkar med barnskyddande PP-lock och torkmedelsinlägg

#### **10 mg + 20 mg**

Förpackningsstorlekar: 100 och 250 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva Sweden AB  
Box 1070  
251 10 Helsingborg

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Citalopram Teva, tabletter 10 mg: 23000  
Citalopram Teva, tabletter 20 mg: 23001  
Citalopram Teva, tabletter 40 mg: 23002

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 15 augusti 2006  
Datum för den senaste förnyelsen: 23 februari 2011

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-06-16