

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Citalopram Vitabalans 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 20 mg citalopram (som hydrobromid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund, convex tablett med brytskåra och märkning "2" på ena sidan. Diametern 8 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av depression. Paniksyndrom med eller utan agorafobi. Tvångssyndrom. Profylax mot återfall eller nya episoder med depression.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Depression

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

Den antidepressiva effekten kan i regel förväntas först efter minst två veckors behandling. Behandlingen bör pågå tills patienten varit symtomfri i 4-6 månader.

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.

Första terapeutiska effekter kan ses efter 2-4 veckor. För att uppnå full terapeutisk effekt kan ta upp till 3 månader. Det kan vara nödvändigt att fortsätta behandlingen flera månader. Dokumentation från kliniska studier som pågått över 6 månader är otillräcklig.

Tvångssyndrom

En startdos på 20 mg dagligen rekommenderas. Dosen kan ökas till maximalt 40 mg dagligen beroende på patientens individuella svar.

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

Profylax

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

Äldre patienter (>65 år)

Behandling av egentlig depression

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.

Behandling av paniksyndrom

Den initiala dosen är 10 mg dagligen. Efter en vecka kan dosen ökas till 20 mg dagligen. Beroende på patientens individuella behandlingssvar kan dosen vid behov ökas till 40 mg dagligen. Doser över 30 mg dagligen bör administreras endast efter noggrann övervägande.

Pediatrik population

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

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är ej nödvändig vid mild till måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min, se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

För patienter med mildt 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)

Patienterna ska övervakas noggrant kliniskt.

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 behandlingen med SSRI

Hastigt avbrytande bör undvikas. Då behandling med citalopram skall avbrytas, bör dosen minskas gradvis 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 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.

För de olika doseringarna bör lämplig styrka förskrivas.

Administreringssätt

Citalopram administreras oralt en gång dagligen, antingen på morgonen eller på kvällen. Tabletterna bör tas med vätska med eller utan samtidigt födointag.

4.3 Kontraindikationer

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

MAO-hämmare (monoaminoxidashämmare): Några fall har uppvisat karaktäristika påminnande 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 för noggrann övervakning av blodtryck (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

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

Pediatrisk population

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, 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 ökad ångest i början av behandlingen med antidepressiva. Denna paradoxala reaktion brukar avta inom de första två behandlingsveckorna. En låg startdos rekommenderas för att minska risken för en ångestökande effekt (se avsnitt 4.2).

Hyponatremi

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

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskador och suicid. 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 att 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 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 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/psykomotorisk rastlöshet

Behandling med SSRI/SNRI-läkemedel har associerats med utveckling 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 manodepressiv sjukdom kan en förskjutning ske mot en manisk fas. Citalopram skall sättas ut vid maniska symptom.

Kramper

Kramper utgör en potentiell risk med antidepressiva läkemedel. Behandlingen av citalopram skall avbrytas för varje patient som utvecklar kramper. Citalopram bör undvikas till patienter med instabil epilepsi och patienter med kontrollerad epilepsi bör övervakas. Behandling med citalopram ska avbrytas vid ökad krampfrekvens.

Diabetes

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

Serotonergt syndrom

I sällsynta fall har serotonergt syndrom rapporterats hos patienter som använder SSRI. En kombination av symptom 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 ska inte användas samtidigt med läkemedel med serotonerga effekter såsom sumatriptan eller andra triptaner, tramadol, buprenorfin, oxitriptan 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). Försiktighet rekommenderas hos patienter som tar SSRI-preparat, speciellt vid samtidig behandling med substanser som man vet påverkar trombocytfunktionen eller andra substanser som kan öka risken för blödningar samt hos patienter med tidigare blödningsrubbnings (se avsnitt 4.5).

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

ECT (elektrokonvulsiv terapi)

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

Johannesört

Förekomsten av biverkningar kan öka vid samtidig användning av citalopram och 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 återfall klinisk prövning med citalopram har biverkningar efter avslutad aktiv behandling ses i 40% av patienterna jämfört med 20% hos patienter som fortsatt 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 och känsla av elektriska stötar), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, känslomässig instabilitet, irritabilitet samt synstörningar är de oftast rapporterade reaktionerna. Vanligtvis är dessa symtom milda till måttliga men kan hos vissa patienter vara svåra.

I de flesta fall uppträder dessa symtom under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men 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 två veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2-3 månader eller mer). När behandlingen avslutas är det därför tillrådligt att citalopram trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader, beroende på patientens behov (se "Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med SSRI", avsnitt 4.2).

Psykos

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

Förlängning av QT-intervallet

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 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 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.

Trångvinkelglaukom

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

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.

Andra varningar och försiktighetsåtgärder

Citalopram bör förskrivas med den lägsta effektiva dosen för att minimera risken för överdosering.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

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

Kontraindicerade kombinationer

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. fenotiazinderivat, pimozid, haloperidol), tricykliska antidepressiva, vissa antimikrobiella substanser (t.ex. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin IV, pentamidin, läkemedel mot malaria särskilt halofantrin), vissa antihistaminer (astemizol, mizolastin) etc, kontraindicerat.

MAO hämmare

Samtidig behandling med 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 irreversibel MAO-hämmaren selegilin och de reversibla MAO-hämmare (RIMA) linezolid (icke-selektiv) och moklobemid (selektiv för typ A) och hos patienter som nyligen har avslutat SSRI-behandling och påbörjat behandling med en MAO-hämmare.

I några fall har symptom som liknar serotonergt syndrom förekommit. Symptom på interaktion mellan aktivt ämne och en MAO-hämmare inkluderar: agitation, tremor, myoklonus och hypertermi.

Utan ingripande kan tillståndet bli livshotande på grund av rabdomyolys, central hypertermi med akut multiorgan försämring, delirium och koma (se avsnitt 4.3).

Pimozid

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

Kombinationer som kräver försiktighet:

Selegilin (selektiv MAO-B-hämmare)

En farmakokinetisk/farmakodynamisk studie med samtidigt administrerat citalopram (20 mg dagligen) och selegilin (10 mg dagligen) (en selektiv MAO B hämmare) visade inga kliniskt relevanta interaktioner. Samtidig användning av citalopram och selegilin (i högre doser än 10 mg dagligen) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Serotonerga läkemedel

Litium och tryptofan

Det finns inga farmakokinetiska interaktioner mellan citalopram och litium. 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.

Samtidig behandling med serotonerga läkemedel (t.ex. tramadol, buprenorfin, sumatriptan och andra triptaner, oxitriptan och tryptofan, kan leda till effekter förbättring med 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

Förekomsten av biverkningar kan öka vid samtidig användning av SSRI och naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt 4.4). Farmakokinetiska interaktioner har ej studerats.

Blödningar

Försiktighet rekommenderas för patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia (såsom warfarin), läkemedel som påverkar trombocytfunktionen såsom NSAID, acetylsalicylsyra, dipyridamol och tiklopidin eller andra läkemedel som kan öka risken för blödningar (t.ex. vissa atypiska antipsykotika, fenotiazider eller tricykliska antidepressiva) (se avsnitt 4.4).

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).

Alkohol

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

Läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi

Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi eftersom dessa tillstånd ökar risken för malign arrytmi (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som sänker kramptröskeln

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

Farmakokinetiska interaktioner

Biotransformationen av citalopram till demetylcitalopram sker genom CYP2C19 (ca 38 %), CYP3A4 (ca 31 %) och CYP2D6 (ca 31 %) isozymer av cytokrom P450 systemet. Eftersom citalopram metaboliseras genom mer än ett CYP innebär det att hämningen av dess biotransformation är mindre sannolik då hämningen genom ett enzym kan kompenseras genom ett annat. Därför har samtidig administrering av citalopram med andra läkemedel mycket liten sannolikhet att ge farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner i klinisk praxis.

Födointag

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

Effekt av andra läkemedel på citaloprams farmakokinetik

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

En farmakokinetisk interaktionsstudie med litium och citalopram gav inga farmakokinetiska interaktioner (se text ovan).

Cimetidin

Cimetidin, en känd enzymhämmare, orsakade en något förhöjd genomsnittlig steady state-nivå av citalopram. Därför rekommenderas att försiktighet iaktas när höga doser av citalopram ges i kombination med höga doser av cimetidin.

Samadministrering av escitalopram (den aktiva enantiomeren av citalopram) med omeprazol 30 mg en gång dagligen (en CYP2C19-hämmare) ledde till en måttlig ökning (ungefär 50 %) av plasmakoncentrationerna av escitalopram. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig användning med CYP2C19-hämmare (t.ex. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) eller cimetidin. En dosminskning av citalopram kan behövas baserat på övervakning av biverkningar under samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

Metoprolol

Escitalopram (den aktiva enantiomeren av citalopram) är en svag hämmare av CYP2D6. Försiktighet rekommenderas då escitalopram kombineras med substanser som metaboliseras huvudsakligen via CYP2D6 och även har ett smalt terapeutiskt index, t.ex. flekainid, propafenon och metoprolol (när det används i hjärtsvikt) eller vissa läkemedel med CNS-påverkan som metaboliseras huvudsakligen via CYP2D6, t.ex. antidepressiva substanser såsom desipramin, klomipramin och nortriptylin eller antipsykotika såsom risperidon, tioridazin och haloperidol. En dosjustering kan vara nödvändig. Samtidig administrering av citalopram och metoprolol medförde en 2-faldig ökning av metoprolols plasmanivåer, men inte statistiskt signifikant öka effekten av metoprolol på blodtrycket och hjärtrytm.

Effekter av citalopram på andra läkemedel

En farmakokinetisk / farmakodynamisk interaktionsstudie med samtidig administrering av citalopram och metoprolol (ett CYP2D6-substrat) påvisade en tvåfaldig ökning av metoprololkoncentrationen, men ingen statistiskt signifikant ökning av metoprolols effekt på blodtryck och hjärtrytm hos friska frivilliga.

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

Levomepromazin, digoxin, karbamazepi

Följaktligen har inga eller mycket små förändringar av ingen signifikant betydelse observerats när citalopram getts med CYP1A2 substrat (klozapin och teofyllin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramin och mefenytoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin, risperidon) och CYP3A4 (warfarin, karbamazepin (och dess metabolit karbamazepinepoxid) och triazolam).

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats mellan citalopram och levomepromazin, digoxin (vilket indikerar att citalopram varken inducerar eller inhiberar P-glukoprotein) eller karbamazepin och dess metabolit karbamazepinepoxid.

Desipramin och imipramin

I en farmakokinetisk studie sågs ingen effekt av vare sig citalopram eller imipraminnivåer, trots att desipraminnivån, imipramins primära metabolit, var förhöjd. När desipramin kombinerades med citalopram har förhöjda plasma nivåer av desipramin observerats. En reduktion av dosen desipramin kan krävas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Publicerade data från gravida kvinnor (fler än 2500 exponerade fall) indikerar ingen missbildande fetal/neonatal toxicitet. Citalopram bör dock inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt och endast efter noggrann risk/nytta-bedömning.

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

Följande symtom kan uppträda hos nyfödda barn efter att modern använt SSRI/SNRI sent under graviditet: andningssvårigheter, cyanos, apné, kramper, temperaturinstabilitet, matningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertonus, hypotonus, hyperreflexi, tremor, diarré, 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.

Epidemiologisk data tyder på att användning av SSRI under graviditet, särskilt sent under graviditet, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension (PPHN) hos den nyfödde. 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 modersmjölken i små mängder. Beräkningar visar att det diande barnet får ungefär 5 % av den i vikt relaterade dagliga dosen (mg/kg) för modern. Inga eller endast mindre effekter har observerats hos barnet. Dock är tillgänglig information otillräcklig för att utvärdera riskerna för barnet. Försiktighet rekommenderas.

Manlig 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 Vitabalans har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Psykoaktiva läkemedel kan dock påverka färdigheter och reaktionsförmåga. Patienten ska därför informeras om denna eventuella risk för påverkan på förmågan att köra bil och framföra maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som observerats för citalopram är normalt milda och övergående. Biverkningar uppstår oftast under den första eller andra veckan av behandlingen och brukar avta efter hand.

Följande reaktioner har visats vara dosberoende: ökad svettning, muntorrhet, insomni, somnolens, diarré, illamående och trötthet.

Tabellen visar biverkningar associerade med SSRI och/eller citalopram som observerats hos antingen ≥ 1 % av patienterna i dubbelblinda placebokontrollerade prövningar eller från perioden efter marknadsintroduktionen och de presenteras nedan på medDRA term.

Frekvenserna klassificeras enligt följande:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<u>Organsystem</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Biverkningar</u>
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Hypersensitivitet Anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Inadekvat ADH-insöndring, hyperprolaktinemi
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit, viktninskning
	Mindre vanliga	Ökad aptit, viktökning
	Sällsynta	Hyponatremi (se avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Hypokalemi

Psykiska störningar	Vanliga	Agitation, minskad libido, ångest, nervositet, konfusionstillstånd, abnormal orgasm (kvinnor), abnormala drömmar
	Mindre vanliga	Aggression, depersonalisation, hallucinationer, mani
	Ingen känd frekvens	Panikattacker, bruxism, rastlöshet, suicidtankar, suicidalt beteende ¹
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Somnolens, insomni, huvudvärk
	Vanliga	Tremor, parestesier, yrsel, påverkad medvetandegrad
	Mindre vanliga	Synkope
	Sällsynta	Konvulsion grand mal, dyskinesi, smakförändringar
	Ingen känd frekvens	Kramper, serotonergt syndrom, extrapyramidala störningar, akatisi, rörelsestörningar
Ögon	Mindre vanliga	Mydriasis
	Ingen känd frekvens	Synstörningar
Öron och balansorgan	Vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Bradykardi, takykardi
	Ingen känd frekvens	Elektrokardiogram förlängd QT, ventrikulär arytmi inklusive Torsade de Pointes
Blodkär	Sällsynta	Hemorragia
	Ingen känd frekvens	Ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Gäspning
	Ingen känd frekvens	Epistaxis
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet, illamående
	Vanliga	Diarré, kräkning, förstoppning
	Ingen känd frekvens	Gastrointestinal hemorragia (inklusive rektal hemorragia)
Lever och gallvägar	Sällsynta	Hepatit
	Ingen känd frekvens	Onormala leverfunktionstester
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Ökad svettning
	Vanliga	Pruritus
	Mindre vanliga	Urtikaria, alopeci, rash, purpura, fotosensitivitet
	Ingen känd frekvens	Ekkymoser, angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi, artralgi
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Impotens, ejakulationsstörning, utebliven ejakulation
	Mindre vanliga	Kvinnor: Menorragi
	Ingen känd frekvens	Kvinnor: Metrorragi,

		postpartumblödning ² Män: Priapism, galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Utmattning
	Mindre vanliga	Ödem
	Sällsynta	Feber

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

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

Benfrakturer

Epidemiologiska studier, främst genomförts hos patienter 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfrakturer hos patienter som fått SSRI och TSA. Mekanismen bakom denna risk är okänd.

QT-intervallförlängning

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

Utsättningssyndrom vid avslutad behandling

Avbrytande av SSRI/SNRI (särskilt om det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnrubbingar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor, förvirring, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell instabilitet, irritabilitet och synstörningar har den mest rapporterats. 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 Dosering och administreringssätt och 4.4 Varningar och försiktighet).

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

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet

Omfattande kliniska data angående överdosering av citalopram är begränsade och många fall inbegriper samtidig överdosering av andra läkemedel/alkohol. Dödliga fall av citalopramöverdosering har rapporterats med enbart citalopram, men de flesta av fallen med dödlig utgång har även inbegripit överdosering av andra läkemedel.

Symtom

Följande symtom har observerats vid rapporterade fall av citalopramöverdosering: konvulsioner, takykardi, somnolens, QT-förlängning, koma, kräkningar, tremor, hypotoni, hjärtstillestånd, illamående, serotonergt

syndrom, agitation, bradykardi, yrsel, grenblock, QRS-förlängning, hypertoni, pupillutvidgning, torsade de pointes, stupor, svettningar, cyanos, hyperventilering samt förmaks- och kammarflimmer.

Behandling

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

EKG övervakning tillråds vid överdosering hos patienter med medfödd 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: Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)
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 serotoninåterupptags-hämningen 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 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

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.

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

Eliminering

Plasmahalveringstiden är ca 36 timmar (28-42 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 koncentrationnivåerna 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

Äldre patienter (<65 år)

Längre plasmahalveringstider och lägre clearance har setts hos äldre patienter till följd av långsammare metabolism. Systemisk exponering (AUC) är cirka 50 % högre i äldre jämfört med unga friska frivilliga (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Elimineringen av citalopram sker långsammare hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion, utan att det har någon väsentlig påverkan på citaloprams farmakokinetik. Ingen information finns tillgänglig beträffande behandlingen av patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.2).

Polymorfism

Man har observerat att långsamma metaboliserare beträffande CYP2C19 har två gånger så hög plasmaconcentration 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

Gångse 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.

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

Cellulosa, mikrokristallin
Mannitol (E421)
Vattenfri, kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat
Polydextros
Hypromellos
Titandioxid
Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 14, 20, 30, 60 och 100 tabletter i blister (PVC/PVdC/Al).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Tavastehus
FINLAND

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43373

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-06-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-04-12