

Citalopram Teva

R_x F_f

Teva

Filmdragerad tablett 20 mg

(oval, vit med en skåra på den ena sidan och en diameter på 8 mm.)

Antidepressivum, selektiv 5-HT-återupptagshämmare

Aktiv substans:

Citalopram

ATC-kod:

N06AB04

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Citalopram Teva filmdragerad tablett 10 mg, 20 mg och 40 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-04-10.

Indikationer

Behandling av episoder med egentlig depression.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- MAO-hämmare (monoaminooxidas-hämmare)
Några fall finns rapporterade om symtom som påminner om serotonergt syndrom.
Citalopram ska inte ges till patienter som använder monoaminooxidas-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 Interaktioner).
- Citalopram är kontraindicerat i kombination med linezolid om det inte finns möjlighet till noggrann övervakning och kontroll av blodtryck (se avsnitt Interaktioner).
- 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 Interaktioner).

Dosering

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 Varningar och försiktighet).

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 Farmakokinetik).

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 dosstritering bör iakttas för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

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 Farmakokinetik).

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 Varningar och försiktighet samt avsnitt Biverkningar). 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.

Varningar och försiktighet

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

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 Dosering).

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 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.

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 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. 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 Biverkningar). SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt Graviditet och Biverkningar). 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 blödningsrubbningsfall (se avsnitt Interaktioner).

ECT (Elektrokonvulsiv behandling)

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av samtidig behandling med SSRI och elektrokonvulsiv behandling. Därför bör försiktighet iakttas 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 Interaktioner).

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

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 Interaktioner).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med SSRI

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett abrupt (se avsnitt Biverkningar). 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, darrningar, 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 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 Teva trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt Dosering).

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 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 Kontraindikationer, Interaktioner, Biverkningar, Överdoser och Farmakodynamik).

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 Biverkningar). 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 Dosering).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas reducerad dos (se avsnitt Dosering) 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".

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 Kontraindikationer).

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 Kontraindikationer).

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

Pimozid

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

Kombinationer som kräver försiktighet

Selegilin (selektiv MAO-B hämmare)

En farmakokinetisk/farmakodynamisk integrationsstudie med

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

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. tramadol, buprenorfin och sumatriptan) kan leda till förstärkning av effekter relaterade till 5-HT. Samtidig behandling med citalopram och 5-HT agonister, som sumatriptan och andra triptaner, rekommenderas ej förrän mer information finns tillgänglig (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Johannesört

Farmakodynamiska interaktioner mellan SSRI och naturläkemedel innehållande Johannesört (*Hypericum perforatum*) kan förekomma, vilket ger ökad frekvens biverkningar (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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, dipyridamol och tiklopidin eller andra läkemedel (t.ex. atypiska antipsykotika, fentiaziner och tricykliska antidepressiva). Dessa ger en ökad risk för blödning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

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

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 Varningar och försiktighet).

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 en smalt terapeutiskt index, t.ex. flekainid, propafenon och metoprolol (när det används vid hjärtsvikt), eller vissa CNS-verkande läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6, t.ex. antidepressiva såsom desipramin, klomipramin och nortriptylin eller antipsykotika såsom risperidon, tioridazin och haloperidol. 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 metoprolols 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.

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, darrningar, 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 Varningar och försiktighet och Biverkningar).

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 Prekliniska uppgifter).

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.

Trafik

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.

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	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga	($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Sällsynta	($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
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, viktminskning
	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

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Aggression, personlighetsförändring, hallucinationer, mani, eufori
	Sällsynta	Psykomotorisk oro
	Ingen känd frekvens	Panikattacker, tandgnissling, rastlöshet, suicidtankar, suicidalt beteende ¹
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

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
	Ingen känd frekvens	Synstörningar
Öron och balansorgan	Vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Mycket vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Bradykardi, takykardi
	Ingen känd frekvens	QT-förlängning, ventrikulär arytm i inklusive Torsade de Pointes ²
Blodkär l	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

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
	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 ³ 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

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

² *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 Kontraindikationer, Varningar och försiktighet, Interaktioner, Överdoser och Farmakodynamik).

³ Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt Varningar och försiktighet och Graviditet).

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 Dosering och avsnitt 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdosering

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 arytmi.

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.

Farmakodynamik

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 Kontraindikationer, Varningar och försiktighet, Interaktioner, Biverkningar och Överdoserad).

Farmakokinetik

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, didemetylcitalopram 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 Dosering).

Prekliniska uppgifter

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

Fosfolipidos i flera organ har observerats vid upprepade tillförsel 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.

Innehåll

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.

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)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

HDPE-burk

Hållbarhet efter första öppnandet av burken är 100 dagar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Citalopram Teva 20 mg och 40 mg: Tabletten kan delas i 2 lika stora delar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 10 mg (rund, vit med en diameter på 6 mm.)

30 tablett(er) blister, 167:84, F

100 tablett(er) blister, 85:49, F

250 tablett(er) burk (endast för dosdispensering), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 20 mg (oval, vit med en skåra på den ena sidan och en diameter på 8 mm.)

100 tablett(er) blister, 95:49, F

30 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

250 tablett(er) burk (endast för dosdispensering), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 40 mg (oval, vit med en skåra på den ena sidan och en diameter på 11 mm.)

100 tablett(er) blister, 189:49, F