

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Citalopram Mylan 10 mg filmdragerad tablett

Citalopram Mylan 20 mg filmdragerad tablett

Citalopram Mylan 30 mg filmdragerad tablett

Citalopram Mylan 40 mg filmdragerad tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller citalopramhydrobromid motsvarande 10, 20, 30 respektive 40 mg citalopram.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 26,26 mg, 52,52 mg, 78,78 mg respektive 105,04 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Citalopram Mylan 10 mg: En vit, rund, konvex filmdragerad tablett märkt CM/10 på ena sidan och G på andra sidan.

Citalopram Mylan 20 mg: En vit, oval, konvex filmdragerad tablett märkt CM/20 på ena sidan och G på andra sidan. Tabletten har en brytskåra och kan delas i lika stora delar.

Citalopram Mylan 30 mg: En vit, oval, konvex filmdragerad tablett märkt CM/30 på ena sidan och G på andra sidan. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

Citalopram Mylan 40 mg: En vit, oval, konvex filmdragerad tablett märkt CM/40 på ena sidan och G på andra sidan. Tabletten har en brytskåra och kan delas i lika stora delar.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Egentlig depression.

Paniksyndrom med eller utan agorafobi.

Profylax mot återfall av depression.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Depression

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

Paniksyndrom

Vuxna: En peroral singeldos på 10 mg rekommenderas under första veckan, innan dosen ökas till 20 mg dagligen. Dosen kan ökas till maximalt 40 mg dagligen beroende på patientens individuella svar. Maximal effekt uppnås efter cirka 3 månader och effekt har visats vid underhållsbehandling, vanligtvis upp till 6 månader.

Äldre patienter (> 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.

Pediatrisk population (<18 år)

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

Nedsatt njurfunktion

Sänkning av dosen behövs ej vid lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Befintlig information om behandling av patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 20 ml/min) är otillräcklig.

Nedsatt leverfunktion

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

Långsamma CYP2C19-metaboliserare

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).

Behandlingstid

Den antidepressiva effekten kan i regel bedömas först efter 2-3 veckors behandling. Behandlingen bör pågå under minst tre, vanligen sex månader efter förbättring. Maximal effekt uppnås vanligen inom 3 månader. Vid profylax är behandlingen långvarig.

Utsättningssymtom som observerats vid avbrytande av SSRI-behandling

Abrupt utsättning bör undvikas. När behandling med citalopram avbryts bör dosen minskas gradvis under en period på minst en till två veckor för att minska risken för utsättningssymtom (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.8). Om oacceptabla symtom uppkommer när dosen minskas eller när behandlingen avbryts kan återinsättande av den tidigare förskrivna dosen övervägas. Därefter kan dosen åter minskas, i mer gradvis takt.

Administreringsätt

Oral användning.

Citalopram Mylan administreras 1 gång per dag. Citalopram Mylan kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Monoaminooxidashämmare (MAO-hämmare). I några fall har symtom liknande serotonergt syndrom inträffat. Citalopram Mylan ska inte ges till patienter som får MAO-hämmare, inklusive selegilin, i doser som överstiger 10 mg/dag.
- Citalopram Mylan ska inte ges de första 14 dagarna efter avbrytande av behandling med en irreversibel MAO-hämmare eller under den tid som anges efter avbrytande av behandling med en reversibel MAO-hämmare (RIMA) i

produktinformationen för RIMA. MAO-hämmare ska inte ges under första 7 dagarna efter avbrytande av behandling med Citalopram Mylan (se avsnitt 4.5).

- Citalopram Mylan är kontraindicerat i kombination med linezolid om det inte finns utrustning för noggrann övervakning och kontroll av blodtrycket (se avsnitt 4.5).
- Citalopram är kontraindicerat för patienter med känd förlängning av QT-intervallet eller medfött långt QT-syndrom.
- Citalopram är kontraindicerat tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Äldre patienter och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Pediatrik population under 18 år

Citalopram Mylan 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.

Mani

Hos patienter med bipolär sjukdom kan en förändring mot den maniska fasen inträffa. Om patienten går in i en manisk fas ska behandlingen med citalopram avbrytas.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring:

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskador och suicid (suicidrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträder.

Eftersom det kan ta några veckor eller mer innan en förbättring inträder bör patienterna följas noggrant fram tills dess. Enligt generell klinisk erfarenhet kan suicidrisken öka under det tidiga skedet av förbättring.

Även andra psykiatriska tillstånd för vilka citalopram förskrivs kan vara associerade med en ökad risk för suicidrelaterade händelser. 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 med suicidrelaterade händelser i anamnesen eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas, löper högre risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör följas noggrant 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 vårdnadsgivare) ska upplysas om behovet av att vara observant på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om dessa symtom uppträder.

Serotonergt syndrom

I sällsynta fall har serotonergt syndrom rapporterats hos patienter som använder SSRIs. En kombination av olika symtom såsom agitation, tremor, myoklonus och hypertermi kan indikera att detta tillstånd utvecklats. Behandlingen med citalopram ska omedelbart avbrytas och symtomatisk behandling sättas in.

Citalopram ska inte ges samtidigt som läkemedel med serotonerga effekter som sumatriptan eller andra triptaner, buprenorfin, tramadol, oxitriptan och tryptofan. Serotonergt syndrom kan uppstå när SSRI används samtidigt med dessa substanser (se avsnitt 4.5).

Paradoxal oro

En del patienter med paniksyndrom kan uppleva ökade ångestsymtom i början av antidepressiv behandling. Denna paradoxala reaktion brukar avta inom de första 2 veckorna, under fortsatt behandling. En låg startdos rekommenderas för att minska sannolikheten för paradoxal 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.

Psykos

Behandling av psykotiska patienter med depressiva episoder kan öka psykotiska symtom.

Blödning

Förlängd blödningstid och/eller blödningsstörningar som ekkymoser, gynekologiska blödningar, gastrointestinala blödningar och andra hud- och slemhinneblödningar har rapporterats vid behandling med SSRI (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas av patienter som använder SSRI preparat, speciellt vid samtidig behandling med läkemedel som innehåller aktiva substanser som påverkar trombocytfunktionen eller andra aktiva substanser som kan ge ökad risk för blödningar, t. ex. antikoagulantia, salicylsyraderivat, icke-steroida anti-inflammatoriska/antireumatiska medel (NSAID), samt hos patienter med känd blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.5). SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6 och 4.8).

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av samtidig behandling med SSRI och ECT, varför försiktighet rekommenderas.

Krampanfall

Kramper utgör en potentiell risk med antidepressiva läkemedel. Behandling med Citalopram Mylan ska avbrytas om patienten utvecklar kramper. Citalopram Mylan bör ej förskrivas till patienter

med instabil epilepsi och patienter med epilepsi som är under kontroll bör övervakas noga. Om frekvensen av krampanfall ökar skall citaloprambehandlingen avbrytas.

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med SSRI ändra den glykemiska kontrollen. Doseringen av insulin och/eller orala hypoglykemiska läkemedel kan behöva justeras.

Johannesört

Förekomsten av biverkningar kan öka vid samtidig användning av citalopram och växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*). Citalopram Mylan och beredningar som innehåller johannesört ska därför inte användas samtidigt (se avsnitt 4.5).

Akatisi/psykomotorisk oro

Behandling med SSRI/SNRI har associerats med utveckling av akatisi, karaktäriserat av en subjektivt obehaglig och oroande rastlöshet och behov av att röra sig, ofta tillsammans med en oförmåga att sitta eller stå still. Detta uppträder företrädesvis inom de första behandlingsveckorna. Att öka dosen hos patienter som utvecklar dessa symtom kan vara skadligt.

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.

Utsättningssymtom som observerats vid avbrytande av SSRI-behandling

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanliga, särskilt om detta sker abrupt (se avsnitt 4.8). I en klinisk studie på återfallsprevention med citalopram noterades biverkningar i samband med att den aktiva behandlingen avslutades hos 40 % av patienterna jämfört med hos 20 % av patienterna som fortsatte behandlingen med citalopram.

Risken för utsättningssymtom kan bero på flera faktorer inklusive behandlingens duration och dosering samt takten med vilken dosen minskas. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier och förnimmelse av elektriska stötar), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensiva drömmar), agitation eller oro, illamående och/eller kräkningar, tremor, förvirring, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell labilitet, irritabilitet och

synstörningar är de vanligast rapporterade biverkningarna. Vanligtvis är dessa symtom milda till måttliga men hos vissa patienter kan de vara svåra i sin intensitet. De uppträder vanligtvis inom de första dagarna efter att behandlingen avbrutits, men sådana symtom har i sällsynta fall även rapporterats hos patienter som oavsiktligt missat att ta en dos. Dessa symtom är i allmänhet övergående och avklingar vanligtvis inom två veckor, även om de hos vissa individer kan vara långdragna (2-3 månader eller mer). När behandlingen avslutas rekommenderas därför att citalopram trappas ned gradvis under en period på flera veckor eller månader beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2 "Utsättningssymtom som observerats vid avbrytande av SSRI-behandling").

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-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan orsaka symtom av sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om långvarig sexuell dysfunktion där symtomen har fortsatt trots avbrytande av SSRI / SNRI.

Hjälpämnen

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

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.

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. fentiazinderivat, 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.

Monoaminooxidashämmare (MAO-hämmare)

Samtidig behandling med citalopram och MAO-hämmare kan ge allvarliga biverkningar inklusive serotonergt syndrom (se avsnitt 4.3). Fall av allvarliga och ibland dödliga reaktioner har rapporterats hos patienter som fått SSRI i kombination med en MAO-hämmare, inklusive den irreversibla MAO-hämmaren selegilin och de reversibla MAO-hämmarna linezolid och moklobemid och

hos patienter som nyligen avslutat behandling med SSRI och påbörjat behandling med MAO-hämmare.

I några fall har symtom liknande serotonergt syndrom inträffat. Symtom på en interaktionsbiverkan mellan citalopram och MAO-hämmare kan vara: agitation, tremor, myoklonus och hypetermi.

Pimozid

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

Kombinationer som kräver försiktighet

Selegilin (selektiv irreversibel MAO-B-hämmare)

En farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktionsstudie med samtidig administrering av citalopram (20 mg dagligen) och selegilin, en selektiv irreversibel MAO-B-hämmare, (10 mg dagligen) visade inte några kliniskt relevanta interaktioner. Samtidig användning av citalopram och selegilin (i doser högre än 10 mg per dag) är kontraindicerat (se avsnitt 4.4) på grund av risken för serotonergt syndrom.

Serotonerga läkemedel

Samtidig behandling med serotonerga läkemedel t. ex. buprenorfin, tramadol och sumatriptan kan leda till förstärkning av 5-HT-associerade effekter. Tills ytterligare information föreligger

rekommenderas inte samtidig användning av citalopram och 5-HT-agonister såsom sumatriptan och andra triptaner (se avsnitt 4.4).

Litium och tryptofan

Inga farmakodynamiska interaktioner har noterats i kliniska studier där citalopram har givits samtidigt med litium. Förstärkt effekt har däremot rapporterats när SSRI har givits tillsammans med litium eller tryptofan och samtidig användning av citalopram och dessa läkemedel ska därför ske med försiktighet. Rutinmässig kontroll av litiumkoncentrationer ska ske på vanligt sätt.

Johannesört

Förekomsten av biverkningar kan öka vid samtidig användning av SSRI och växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*), se avsnitt 4.4.

Farmakokinetiska interaktioner har inte studerats.

Blödning

Försiktighet ska iakttas för patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia, läkemedel som påverkar trombocytfunktionen, som icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), acetylsalicylsyra, dipyridamol och tiklopidin eller andra läkemedel (t. ex. atypiska antipsykotika) som kan öka blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

ECT (elektrokonvulsiv terapi)

Det finns inga kliniska studier som fastställer riskerna eller nyttan med en kombinerad användning av elektrokonvulsiv terapi och citalopram (se avsnitt 4.4).

Alkohol

Inga farmakologiska eller farmakokinetiska interaktioner har visats mellan citalopram och alkohol. Det rekommenderas dock inte en kombination av citalopram och alkohol.

Läkemedel som inducerar hypokalemi / hypomagnesemi

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av hypokalemi / hypomagnesemi inducerande läkemedel eftersom dessa tillstånd ökar risken för maligna arytmier (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som sänker kramptröskeln

SSRI-preparat kan sänka kramptröskeln. Försiktighet tillråds när läkemedel som kan sänka kramptröskeln administreras samtidigt med citalopram (t. ex. antidepressiva [tricykliska, SSRI], neuroleptika [tioxanten och butyrofenon], meflokin, bupropion och tramadol).

Farmakokinetiska interaktioner

Biotransformation av citalopram till demetylcitalopram medieras av CYP2C19 (ca 38 %), CYP3A4 (ca 31 %) och CYP2D6 (ca 31 %), isozymer av cytokrom P450-systemet. Citalopram metaboliseras av mer än ett enzym vilket innebär en lägre risk för hämning av dess biotransformering eftersom hämning av ett enzym kan kompenseras av ett annat. Samtidig användning med andra läkemedel har i klinisk praxis mycket låg sannolikhet att uppvisa farmakokinetiska interaktioner.

Mat

Samtidigt intag av mat har inte visat påverkan på absorptionen eller andra farmakokinetiska egenskaper hos citalopram.

Effekt av andra läkemedel på farmakokinetiken för citalopram

Samtidig administrering av ketokonazol (potent CYP3A4-hämmare) ändrade inte farmakokinetiken för citalopram.

En farmakokinetisk interaktionsstudie med litium och citalopram visade inte några farmakokinetiska interaktioner (se även ovan).

Samtidig administration av escitalopram (den aktiva enantiomeren till citalopram) med 30 mg omeprazol (en CYP2C19-hämmare) en gång per dag resulterade i en måttlig (ca 50 %) ökning av plasmakoncentrationerna av escitalopram. Försiktighet ska således iakttas vid samtidig administrering av CYP2C19-hämmare (t. ex. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) eller cimetidin. Dosjustering kan krävas.

Cimetidin

Cimetidin (en känd potent CYP2D6, 3A4 och 1A2 enzymhämmare) orsakade en måttlig ökning av medelvärdet för steady state-nivåerna för citalopram. Försiktighet skall vidtas när citalopram administreras i kombination med cimetidin.

Effekter av citalopram på andra läkemedel

Metoprolol

Escitalopram (den aktiva enantiomeren till citalopram) är en hämmare av enzymet CYP2D6. Försiktighet rekommenderas när citalopram ges samtidigt som läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av detta enzym och som har ett snävt terapeutiskt index, t. ex. flekainid, propafenon och metoprolol (när det används mot hjärtsvikt) eller vissa CNS-läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6, t. ex. antidepressiva som desipramin, klomipramin och nortriptylin eller antipsykotiska läkemedel som risperidon, tioridazin och haloperidol. Dosjustering kan krävas.

Samtidig administrering med metoprolol resulterade i en tvåfaldig ökning av plasmanivåerna av metoprolol men ökade inte statistiskt signifikant effekten av metoprolol på blodtryck och hjärtrytm. Citalopram och demetylcitalopram är försumbara hämmare av CYP2C9, CYP2E1 och CYP3A4 och endast svaga hämmare av CYP1A2, CYP2C19 och CYP2D6, vilket kan jämföras med andra SSRI som är signifikanta hämmare.

Levomepromazin, digoxin, karbamazepin

Ingen förändring eller endast mycket små förändringar utan klinisk betydelse observerades när citalopram gavs tillsammans med CYP1A2-substrat (klopazin och teofyllin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramin och mefenytoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitryptilin, risperidon) och CYP3A4 (warfarin, karbamazepin (och dess metabolit karbamazepinepoxid) och triazolam).

Ingen farmakokinetisk interaktion observerades mellan citalopram och levomepromazin eller digoxin (vilket tyder på att citalopram varken inducerar eller hämmar P-glykoprotein).

Desipramin, imipramin

En farmakokinetisk studie visar att varken citalopram eller imipramins nivåer påverkas, dock hade desipraminnivåerna, imipramins primära metabolit, ökat. Vid samtidig administrering av citalopram och desipramin har en ökning av desipramins plasmakoncentration observerats. En minskning av desipramindosen kan vara nödvändig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Publicerad data från gravida kvinnor (utfallet av mer än 2500 graviditeter) visar ingen feto/neonatal toxicitet med avseende på missbildningar. Citalopram ska dock endast användas under graviditet om det anses absolut nödvändigt och efter noggrann risk/nytta-bedömning.

Nyfödda ska observeras om modern använt Citalopram Mylan sent under graviditeten, särskilt i tredje trimestern. Abrupt utsättning bör undvikas under graviditet.

Följande symtom kan uppträda hos nyfödda om modern använt SSRI/SNRI sent under graviditeten: andningssvårigheter, cyanos, apné, krampanfall, temperaturinstabilitet, amningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertonus, hypotonus, hyperreflexi, tremor, darrningar, irritabilitet, letargi, ihållande gråt, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero på antingen serotonerga effekter eller utsättningssymtom. I majoriteten av fallen debuterar komplikationerna omedelbart eller kort (<24 timmar) efter förlossning.

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 modersmjölken i små mängder. Barn som ammas bedöms få i sig ca 5 % av moderns viktrelaterade dos (i mg/kg). Inga eller endast obetydliga effekter har observerats på barnen. Tillgänglig information är emellertid otillräcklig för att bedöma risken för barnet. Försiktighet rekommenderas. Fördelarna med amning bör vägas mot de eventuella riskerna för barnet.

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 påverkar i liten eller måttlig grad förmågan att köra bil och använda maskiner. Psykoaktiva läkemedel kan minska omdömesförmågan och förmågan att reagera i kritiska situationer. Patienterna skall informeras om dessa effekter och uppmärksammas på att deras förmåga att köra bil eller använda maskiner kan påverkas.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som observerats för citalopram är i allmänhet milda och övergående. De är vanligast under den första eller de två första veckorna och mildras vanligtvis därefter. Biverkningarna listas enligt MedDRA-systemets organklasser, med föredragen term.

För följande biverkningar föreligger ett dos-respons samband: ökad svettning, muntorrhet, sömnlöshet, sömnighet, diarré, illamående och trötthet.

Tabellen visar biverkningsfrekvenserna för biverkningar associerade med SSRI och/eller citalopram antingen hos $\geq 1\%$ av patienterna i kliniska dubbelblinda placebokontrollerade studier eller efter marknadsintroduktion.

Följande termer och frekvenser används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Palpitationer			Trombocytopeni
Immunsystemet					Överkänslighet, anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet					Onormal ADH-sekretion
Metabolism och nutrition		Minskad aptit, viktnedgång	Ökad aptit, viktökning	Hyponatremi	Hypokalemi
Psykiska störningar		Nervositet, ångest,	Eufori, aggression		suicidtankar,

		koncentrat, ionssvårigheter, agitation, dröm-störningar, minskad libido, apati, förvirringstillstånd, onormal orgasm (kvinnor)	, personlighetsförändring, hallucinationer, mani		suicidalt beteende ¹ panikattacker, tandgnissling, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Sömnighet, sömnlöshet, huvudvärk	Tremor, parestesi, yrsel, störd uppmärksamhet	Synkope	Grand mal -kramper, dyskinesi, smakstörningar	Kramper, serotonergt syndrom, extrapyramidalastörningar, akatisi, stört rörelsemönster
Ögon		Akomodationsstörningar	Mydriasis		Synstörningar
Öron och balansorgan		Tinnitus			
Hjärtat					

			Bradykardi , takykardi		QT-förlängning Ventrikulär arytm i inklusive torsades de pointes ¹
Blodkär				Blödningar	Ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Rinit. gäspningar	Hosta, dyspné		Näsblödning
Magtarmkanalen	Muntorrhet, illamående	Förstoppning, diarré, kräkning, buksmärta, dyspepsi, salivation, flatulens			Gastrointestinal blödning (inklusive rektal blödning)
Lever och gallvägar				Hepatit	Onormala leverfunktionstest
Hud och subkutan vävnad	Ökad svettning	Klåda	Ljuskänslighetsreaktioner, urtikaria, håravfall,		Ekkymoser, angioödem

			utslag, purpura		
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Myalgi, art ralgi			
Njurar och urinvägar			Urinretenti on		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Miktions-störningar, ejakulations-störningar, oregelbunden menstruation, ejakulations-svikt, impotens	Kvinnor: Menorragi, anorgasmi		Män: Priapism, galaktorré Kvinnor: Metorragi Postpartumblödning 2
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Anorexi, asteni, allmän sjukdomskänsla, trötthet	Ödem	Pyrexia	

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

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

Klasseffekter

Benfrakturer

Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI och TCA. Mekanismen är okänd.

QT-förlängning

Fall av QT-förlängning och ventrikulär arytmi inklusive torsade de pointes har rapporterats efter lansering, främst hos kvinnliga patienter med hypokalemi eller som redan har förlängning av QT-intervallet eller andra hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 och 5.1).

Utsättningssymtom som observerats vid avbrytande av SSRI-behandling

Avbrytande av behandling med citalopram (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier och förnimmelse av elektriska stötar), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensiva drömmar), agitation eller oro, illamående och/eller kräkningar, tremor, förvirring, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell labilitet, irritabilitet och synstörningar är de vanligaste rapporterade biverkningarna. Dessa symtom är i allmänhet milda till måttliga och övergående men hos vissa patienter kan de vara

svåra och/eller mer långdragna. När citaloprambehandlingen inte längre är nödvändig rekommenderas därför utsättning med gradvis nedtrappning av dosen (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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

Toxicitet

Kliniska data angående överdosering av citalopram är begränsade och i många fall ingår samtidig överdosering av andra läkemedel/alkohol. Fall av överdosering med enbart citalopram med dödlig utgång har rapporterats; de flesta dödsfall har dock inträffat efter samtidig överdosering av andra läkemedel.

Symtom

Följande symtom har iakttagits vid rapporterad överdosering av citalopram: kramper takykardi, somnolens, förlängt QT-intervall, koma, kräkningar, tremor, hypotension, hjärtstillestånd, illamående, serotonergt syndrom, agitation, bradykardi, yrsel,

grenblock, QRS-förlängning, hypertension, mydriasis, torsade de pointes, stupor, svettningar, cyanos, hyperventilation och arteriell och ventrikulär arytmi.

Behandling

Det finns inte något känt motgift till citalopram. Behandlingen ska vara symtomatisk och stödjande.

Aktivt kol, osmotiskt verkande laxerande läkemedel (såsom natriumsulfat) och magpumpning bör övervägas. Om patientens medvetenhetsgrad är påverkad ska patienten intuberas. EKG och vitala tecken ska övervakas. Vid kramper kan diazepam prövas. Kardiotoxiska effekter har ej observerats.

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

ATC-kod: N06AB04

Citalopram är ett racemat där en av enantiomererna (s-formen) har farmakologisk effekt. Den farmakodynamiska effekten är specifikt relaterad till en potent och selektiv inhibering av serotonin (5HT)-upptag. Långvarig behandling med citalopram medför ingen tolerans mot hämning av 5-HT-upptag.

Citalopram har ingen eller minimal effekt på upptag av noradrenalin (NA), dopamin (DA) och gammaaminosmörtsyra (GABA).

Citalopram har ingen eller mycket låg affinitet till serotoninreceptorerna 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminreceptorerna D₁ och D₂, alfa₁-, alfa₂-, beta-adrenoreceptorer, histamin H₁ samt kolinerga (muskarin) receptorer.

Reduktion av REM- (rapid eye movement) sömn anses förutsäga antidepressiv effekt. Citalopram undertrycker REM-sömn och ökar djup ortosömn.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Citalopram är ett racemat där S-enatiomeren anses svara för den farmakodynamiska effekten. De farmakokinetiska uppgifterna är baserade på racematet.

Föda

Påverkan av mat på absorption och andra farmakokinetiska egenskaper hos citalopram har inte rapporterats.

Absorption

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

Distribution

Distributionsvolymen (V_d)_{beta} är ca 14 (12-17) l/kg.

Plasmaproteinbindning är cirka 80% för citalopram och dess huvudmetaboliter.

Metabolism

Citalopram metaboliseras till desmetylcitalopram, didemetylcitalopram, citalopram-N-oxid, och till ett deaminerat propionsyraderivat. Oförändrat citalopram dominerar i plasma. Citaloprams huvudmetaboliter desmetylcitalopram och didesmetylcitalopram är båda SSRI. De är mindre potenta och mindre selektiva än citalopram. De anses inte medverka till den antidepressiva effekten.

Eliminering

Elimineringshalveringstiden ($T_{1/2\text{beta}}$) är ca 36 timmar (intervall 28-42 timmar) och systemisk plasmaclearance (Cl_s) är ca 0,3-0,4 l/min. Citalopram elimineras främst via levern (85 %) och resten (15 %) via njurarna; 12-(23) % av den dagliga dosen utsöndras i urin som oförändrat citalopram. Metabolt clearance är ca 0,3 l/min och renalt clearance är ca 0,05-0,08 l/min. Kinetiken är lineär. Jämviktskoncentrationer i plasma nås inom 1-2 veckor och varierar fyrfaldigt mellan individer. Det finns ingen tydlig korrelation mellan plasmakoncentrationer av citalopram och terapeutisk respons eller biverkningar.

Äldre patienter (>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

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

Det är ej känt om kinetiken för den aktiva enantiomeren avviker hos patienter som är långsamma metaboliserare av spartein/debrisoquin (CYP2D6) eller mefenytoin (CYP2C19).

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 utsättning. 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:

Majsstärkelse

Laktosmonohydrat

Cellulosa, mikrokristallin

Povidon

Krospovidon

Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Hypromellos

Laktosmonohydrat

Makrogol

Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PVdC/Al-folie 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 250 (endast 20, 30 och 40 mg), 500 st.

Blister av PVC/PVdC/Al-folie, kalenderförpackning 28 st.

Blister av PVC/PVdC/Al-folie, endos 14, 28, 49 (endast 10 mg), 50, 56, 100, 250, 500 st.

Burk av HDPE med garantiförslutet snäpplock av polypropylen 100, 250, 500 st. (endast 10, 20 och 40 mg).

Burk av polypropylen med garantiförslutet snäpplock av polyetylen 100, 250, 500, 1000 (endast 30 och 40 mg) st.

Burk för dosdispensering av polypropylen med lock av polyetylen : 1000 st. (endast 10 och 20 mg).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB

Box 23033

104 35 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 17748

20 mg: 17749

30 mg: 18825

40 mg: 18826

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2002-05-03

Förnyat godkännande: 2007-01-09

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-04-04