

Citalopram Orion

R_x F_f

Orion Pharma

Filmdragerad tablett 10 mg

(Vit, bikonvex, rund, filmdragerad tablett, märkt A på ena sidan och 05 på den andra.)

Psykoanaleptika, Selektiv serotoninåterupptagshämmare

Aktiv substans:

Citalopram

ATC-kod:

N06AB04

Läkemedel från Orion Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

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

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

Texten är baserad på produktresumé: 2021-02-19.

Indikationer

- Egentlig depression.
- Paniksyndrom med eller utan agorafobi.
- Profylax mot återfall av episoder med egentlig depression.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- 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 Interaktioner).
- Citalopram är kontraindicerat i kombination med linezolid om inte blodtrycket kan övervakas noga (se avsnitt Interaktioner).
- 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 Interaktioner).

Dosering

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.

Äldre patienter (>65 år):

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.

Pediatrisk population:

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

Nedsatt njurfunktion:

Dosjustering är ej nödvändig vid mild till måttligt nedsatt njurfunktion. Tillräcklig information saknas vid behandling av patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Nedsatt leverfunktion:

För patienter med mild 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 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).

Behandlingens varaktighet:

Den antidepressiva effekten kan förväntas först efter minst 2- 4 veckors behandling. Efter remission är oftast en fortsatt behandlingsperiod på minst 6 månader nödvändig. I återkommande (unipolär) depression kan det vara nödvändigt att fortsätta behandlingen under flera år.

Den maximala effekten av citalopram vid behandling av paniksyndrom uppnås efter cirka 3 månader. Beroende på terapi svar kan det vara nödvändigt att fortsätta behandlingen under flera månader.

Citalopram ska sättas ut gradvis. Det rekommenderas att dosen reduceras gradvis under 1-2 veckor.

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandlingen:

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

Administreringssätt:

Citalopram Orion skall tas oralt en gång om dagen antingen på morgonen eller på kvällen. Tabletterna skall tas med vätska med eller utan föda.

Varningar och försiktighet

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring:

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskaador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna. Citalopram bör förskrivas i små mängder i taget för att minska risken för överdoser.

Andra psykiska tillstånd för vilka Citalopram Orion 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.

Reversibla, selektiva MAO-A hämmare: Kombinationen med citalopram och MAO-A hämmare är generellt inte rekommenderat på grund av igångsättande av serotonergt syndrom (se avsnitt Interaktioner).

För information om samtidig behandling med icke-selektiv, irreversibel MAO-hämmare se avsnitt Interaktioner.

Serotonerga läkemedel:

Citalopram bör inte administreras samtidigt med andra läkemedel med serotonerga effekter som sumatriptan och andra triptaner, tramadol, buprenorfin, oxtriptan eller tryptofan.

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.

Krampanfall:

Behandling med antidepressiva medel medför en ökad risk för krampanfall. Behandlingen skall avbrytas för varje patient som utvecklar anfall. Citalopram bör undvikas till patienter med instabil

epilepsi och patienter med kontrollerad epilepsi bör övervakas. Behandling med citalopram ska avbrytas vid ökad anfallsfrekvens.

ECT (elektrokonvulsiv terapi):

Det föreligger liten erfarenhet från samtidig behandling med citalopram och elektrokonvulsiv behandling (ECT), varför försiktighet rekommenderas.

Mani:

Hos patienter med en manodepressiv sjukdom kan en förändring mot fler maniska faser inträffa. Citalopram bör användas med försiktighet hos patienter med mani/hypomani i anamnesen. Citaloprambehandlingen bör avbrytas om patienten som går in i en manisk fas.

Blödningar:

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). 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 Interaktioner).

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

Serotonergt syndrom:

I sällsynta fall har serotonergt syndrom rapporterats hos patienter som använder SSRI. En kombination av symtom såsom agitation,

tremor, myoklonus och hypertermi, kan tyda på utveckling av detta tillstånd. Behandling med citalopram ska avbrytas omedelbart och symtomatisk behandling påbörjas.

Psykos:

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

Nedsatt njurfunktion:

Användning av citalopram till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) rekommenderas inte, eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts vid behandling hos denna patientgrupp (se avsnitt Dosering).

Nedsatt leverfunktion:

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

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..

Johannesört:

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).

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 Dosering).

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

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 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.

Akatisi/psykomotorisk rastlöshet:

Behandling med SSRI/SNRI 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.

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling:

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett abrupt (se avsnitt Biverkningar). I en klinisk studie av förebyggande mot återfall med citalopram sågs biverkningar efter utsättande av aktiv behandling hos 40 % av patienterna mot hos 20 % av patienterna med fortsatt behandling. 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 insomnia 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 Orion trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader, beroende på patientens behov (se "Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling", avsnitt Dosering).

Trångvinkelglaukom:

SSRI-preparat, som citalopram kan ha en effekt på pupillstorleken som ger mydriasis. Denna mydriatiska effekt kan minska ögonvinkeln och leda till ökat intraokulärt tryck och trångvinkelglaukom, speciellt hos predisponerade patienter. Citalopram bör därför användas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom eller som har haft glaukom.

Pediatrisk population

Citalopram Orion 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.

Hjälpämnen:

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. läkemedlet är näst intill natriumfritt.

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.

Interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner:

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

Kontraindicerade kombinationer:

MAO hämmare

Samtidig behandling med MAO-hämmare kan ge allvarliga biverkningar, inklusive serotonergt syndrom (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet). 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 selektiva MAO-hämmaren selegilin och de reversibla MAO-hämmarna linezolid och moklobemid och 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. Symptom på interaktion mellan aktivt ämne och en MAO-hämmare inkluderar: agitation tremor, myoklonus och hypertermi.

Pimozid

Samtidig behandling med en enkeldos av pimozid 2 mg till individer behandlade med racemisk citalopram 40 mg dagligen i 11 dagar orsakade en ökning av AUC och C_{max} av pimozid, dock ej konstant genom hela studien. Den samtida administreringen av pimozid och citalopram resulterade i en genomsnittlig förlängning av QT_c intervallet med ca 10 millisekunder. På grund av att interaktion setts vid en låg dos med pimozid är samtidigt administrering av citalopram och pimozid kontraindicerat.

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.

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 Kontraindikationer).

Serotonerga läkemedel

Samtidig användning av serotonerga läkemedel (t.ex tramadol, buprenorfin, sumatriptan) kan förstärka 5-HT associerade effekter. 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).

Vid den farmakodynamiska nivån har fall med serotonergt syndrom med citalopram och buspiron rapporterats.

Litium och tryptofan:

Inga farmakodynamiska interaktioner har påvisats i kliniska studier där citalopram har givits samtidigt som 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.

Läkemedel som sänker kramptröskeln:

SSRI-preparat kan sänka kramptröskeln. Försiktighet bör iakttas 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.

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 Varningar och försiktighet).

Johannesört

Förekomsten av biverkningar kan öka vid samtidig användning av SSRI och naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Farmakokinetiska interaktioner har ej studerats.

Alkohol

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

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 Varningar och försiktighet).

Läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av andra läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi eftersom

de, liksom citalopram, potentiellt förlänger QT intervallet och ökar risken för maligna arytmier (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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.

Farmakokinetiska interaktioner baserade på plasmaproteinbindning bör inte förväntas.

Födointag

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

Effekt av andra substanser på citaloprams farmakokinetik:

CYP2C19 hämmare

Samtidig administrering av escitalopram (den aktiva enantiomeren av citalopram) med omeprazol 30 mg en gång dagligen (en CYP2C19 hämmare) gav en måttlig (ca 50%) ökning av plasmakoncentrationer av escitalopram. Därför bör försiktighet iakttas vid samtidig behandling med CYP2C19 hämmare (t.ex. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol,

tiklopidin). En minskning av dosen av citalopram kan vara nödvändig baserat på övervakning av biverkningar under samtidig behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Cimetidin

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

Metoprolol

Escitalopram (den aktiva enantiomeren av citalopram) är en hämmare av enzymet CYP2D6. Försiktighet rekommenderas när citalopram administreras samtidigt med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av detta enzym och som har ett smalt terapeutiskt index, t.ex. flekainid, propafenon och metoprolol (användning vid hjärtsvikt) eller vissa CNS aktiva läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6, t.ex. antidepressiva som desipramin, klomipramin och nortriptylin eller neuroleptika som risperidon, tioridazin och haloperidol. Dosjustering kan krävas.

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).

Effekt av citalopram på andra substansers farmakokinetik:

Citalopram och demetylcitalopram är försumbara hämmare av

CYP2C9, CYP2E1 och CYP3A4 och endast svaga hämmare av CYP1A2, CYP2C19 och CYP2D6 jämfört med andra SSRI som påvisats som signifikanta hämmare.

Metoprolol

En farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktionsstudie av samtidig administrering av citalopram och metoprolol (CYP2C6-substrat) medförde en 2-faldig ökning av metoprolols plasmanivåer. Inga kliniskt signifikanta effekter på blodtryck eller hjärtfrekvens observerades.

Desipramin, imipramin

En farmakokinetisk studie visade ingen påverkan av vare sig nivåerna av citalopram eller imipramin, även om nivåerna av desipramin, den primära metaboliten av imipramin, var förhöjda. När desipramin kombineras med citalopram, har en ökning av plasmakoncentrationen av desipramin observerats. En minskning av desipramindosen kan vara nödvändig.

Övriga

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 observerades mellan citalopram och levomepromazin, eller digoxin, (vilket indikerar att citalopram varken inducerar eller inhiberar P-glukoprotein).

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (fler än 2500 exponerade fall) indikerar ingen missbildande fetal/neonatal toxicitet. Med hänsyn tagen till nedanstående aspekter kan citalopram användas under graviditet om behov föreligger. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Risken för människa är okänd. Det finns rapporter om att utsättningssymtom har förekommit hos nyfödda vars mor har använt selektiva serotoninåterupptagshämmare under graviditeten. Citalopram bör endast användas under graviditet då det är absolut nödvändigt. Vid användning under graviditet bör dosen reduceras, och om möjligt sättas ut, under de sista veckorna före förlossning.

Nyfödda ska observeras om modern använt Citalopram Orion 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, darrningar, irritabilitet, letargi, ihållande gråt, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero antingen på serotonerga effekter eller utsättningssymtom. I en majoritet av fallen debuterar dessa komplikationer omedelbart eller inom 24 timmar efter partus.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI 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 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.

Fördelarna med amning bör vägas mot de eventuella riskerna för barnet. Försiktighet rekommenderas.

Fertilitet

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 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.

Biverkningar

Biverkningar observerade under användning av citalopram är normalt milda och av övergående natur. De är mest framträdande under behandlingens första veckor och avtar vanligen därefter.

För följande reaktioner har ett dos-responssamband visats: ökad svettning, muntorrhet, insomni, somnolens, diarré, illamående och trötthet.

Tabellen visar biverkningar (%) som associerats med SSRI och/eller citalopram och som observerats antingen hos $\geq 1\%$ av patienterna i dubbelblinda placebokontrollerade studier eller efter lanseringen av läkemedlet.

Biverkningarnas frekvens klassificeras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ och $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ och $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$ och $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymf-syste						Trombocytopeni
met						
Immunsystemet						Överkänslighet anafylaktiska reaktioner

Endokrina störningar						Onormal ADH utsöndring
Metabolism och nutrition		Minskad aptit, minskad vikt	Ökad aptit, ökad vikt	Hypo-natremi		Hypokalemi
Psykiska störningar		Sömnstörningar, koncentrations-svårigheter, onormala drömmar, amnesi, ångest, minskad libido, agitation, nervositet, förvirring, onormal orgasm (kvinnor)	Aggression, depersonalisering, hallucinationer, mani, eufori, ökad libido			Panikattacker, bruxism, rastlöshet, suicidtankar och suicidalt beteende ²⁾
						Konvulsioner, serotonin syndrom

Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, insomnias, huvudvärk	Migrän, tremor, parestesier, yrsel, vaksamhets-störningar	Synkopé	Konvulsion grand mal, dyskinesi, smaksförändring		ndrom, extrapyramidalastörningar, akatisi, rörelsestörningar
Ögon	Akkommodationsstörningar		Mydriasis			Synstörningar
Öron och balansorgan		Tinnitus				
Hjärtat	Palpitationer		Bradykardi, takykardi		Supraventrikulär arytm	QT-förlängning ¹⁾ Ventrikulär arytm inklusive torsades de pointes
Blodkärl		Hypotoni, hypertoni		Blödningar		Ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstorgan och mer			Hosta			Epistaxis

diastinum		Gäspningar, rinit, sinusit				
Magtarm-kanalen	Illamående, muntorrhet,	Diarré, förstoppning, dyspepsi, kräkningar, buksmärta, flatulens, onormalt stor salivavsöndring				Gastrointestinal blödning (inkl. rektal blödning)
Lever och gallvägar			Ökad lever-enzymaktivitet	Hepatit		Onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	Ökad svettning	Klåda	Urticaria, alopeci, hudutslag, purpura, Fotosensitivitet			Angioödem, ekkymos och övriga blödningar i hud- och slemhinnor.

Muskuloskeletalsystemet och bindväv		Myalgi, artralgi				
Njurar och urinvägar		Urineringsproblem, polyuri	Urinretention			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Impotens, ejakulationsproblem, utebliven ejakulation, dysmenorré, anorgasmi hos kvinnor	Kvinnor: menorragi		Galaktorré	Kvinnor: metrorragi, postpartum-blödning ³ Män: priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Svaghet	Trötthet	Ödem, allmän sjukdomskänsla	Pyrexia		

Antal patienter: Citalopram / placebo = 1346 / 545

¹⁾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 Kontraindikationer, Varningar och försiktighet, Interaktioner, Överdoser och Farmakodynamik).

²⁾Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med citalopram eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Utsättningssyndrom vid avslutad behandling:

Avbrytande av SSRI/SNRI (särskilt om det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier och känsla av elektriska stötar), 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 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 Orion ska avslutas (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Klasseffekt:

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.

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

Överdoser

Toxicitet:

Omfattande kliniska data med överdosering av citalopram är begränsade och många fall involverar samtidigt överdosering av andra läkemedel/alkohol. Dödsfall med enbart citalopram har rapporterats, dock har majoriteten av dödsfall involverat överdosering med annan samtidig medicinering.

Symtom:

Följande symtom observerades vid överdosering av citalopram: kramper, takykardi somnolens, QT-förlängning, koma, kräkningar, tremor, hypotoni, hjärtstillestånd, illamående, serotonergt syndrom, agitation, bradykardi, yrsel, grenblock (BBB),

QRS-förlängning, hypertoni, mydriasis, torsade de pointes, stupor, svettningar, cyanos, hyperventilation, och atrial och ventrikulär arytmi.

Behandling:

Det finns ingen särskild antidot till citalopram. Symtomatisk understödande behandling rekommenderas.

Aktivt kol, osmotiskt verksamt laxativt medel (såsom natriumsulfat) och ventrikelsköljning ska övervägas. Om medvetandet är påverkat bör patienten intuberas. 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.

Farmakodynamik

Citalopram är ett bicykliskt isobenzofuranderivat, ej besläktat med tricykliska, tetracykliska eller några andra antidepressiva läkemedel. Citalopram är ett racemat där den ena enantiomeren (s-formen) är farmakologiskt aktiv.

Farmakodynamiska effekter

Den farmakodynamiska effekten består i en potent och selektiv inhibering av serotonin- (5-HT) återupptag.

Klinisk effekt och säkerhet

Långtidsanvändning av citalopram inducerar inte tolerans mot hämning av 5-HT-upptag. Citalopram har en liten eller ingen effekt på noradrenalin (NA), dopamin (DA) och gamma-aminobutansyra (GABA) återupptag.

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

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) msek vid dosen 20 mg/dag och 16,7 (90 % CI 15,0-18,4) msek vid dosen 60 mg/dag (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet, Interaktioner, Biverkningar och Överdoserings).

Farmakokinetik

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

Absorption

Absorptionen är i det närmaste fullständig och oberoende av födointag. Maximal plasmanivå nås efter cirka 4 timmar (intervall 1–6 timmar) efter administrering. Oral biotillgänglighet är cirka 80%.

Distribution

Distributionsvolymen (V_d) är ca. 14 (12–17) l/kg. Bindningsgraden till plasmaprotein är cirka 80% för citalopram och dess huvudmetaboliter.

Metabolism

Citalopram metaboliseras till desmetylcitalopram, didesmetylcitalopram, citalopram-N-oxid och deaminerade propionsyraderivat. Citaloprams huvudmetaboliter desmetylcitalopram och didesmetylcitalopram är båda SSRI. De är båda mindre potenta och mindre selektiva än citalopram och anses inte bidra till den antidepressiva effekten.

Eliminering

Elimineringshalveringstiden ($T_{1/2\beta}$) är cirka 36 timmar (intervall 28–42 timmar), och systemisk plasmaclearance (Cl_S) är cirka

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 cirka 0,3 l/min och renal clearance är cirka 0,05–0,08 l/min. Kinetiken är linjär. Jämviktskoncentrationen i plasma uppnås efter 1-2 veckor och varierar fyrfaldigt mellan individer. Det finns inget tydligt samband mellan plasmakoncentrationer av citalopram och respons eller biverkningar.

Äldre patienter (> 65 år)

Längre halveringstider och minskade clearancevärden p.g.a. minskad metabolism har visats hos äldre patienter. Systemisk exponering (AUC) är cirka 50 % högre i äldre jämfört med unga friska frivilliga (se avsnitt Indikationer).

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

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (CLcr 10-53 ml/min) ökar halveringstiden och en liten ökning i exponeringen har observerats. Plasmakoncentrationen av metaboliter har inte studerats men kan antas öka (se avsnitt Indikationer).

Polymorfism

Det har observerats att patienter som är långsamma metaboliserare med avseende på CYP2C19 får dubbelt så höga plasmakoncentrationer av escitalopram jämfört med snabba metaboliserare. Ingen signifikant förändring i exponering observerades i långsamma metaboliserare med hänsyn till CYP2D6 (se avsnitt Indikationer).

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Fosfolipidos i flera organ har observerats vid upprepade tillförelse till råttor. Denna reversibla reaktion orsakas av flera lipofila aminer och kunde inte kopplas till morfologiska eller funktionella effekter. Klinisk signifikans är inte påvisad. Ändringar i benbildning observerades vid höga, maternellt toxiska doser i embryotoxiska studier i råttor. Dessa effekter kan bero på den farmakologiska effekten av citalopram eller kan bero på den indirekta effekten av maternell toxicitet. Peri- och postnatale studier har visat reducerad överlevnad under digivningstiden.

Den potentiella risken för människa är inte känd. 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 tablett: en tablett innehåller citalopramhydrobromid motsvarande 10 mg citalopram.

20 mg tablett: en tablett innehåller citalopramhydrobromid motsvarande 20 mg citalopram.

40 mg tablett: en tablett innehåller citalopramhydrobromid motsvarande 40 mg citalopram.

Hjälpämnen med känd effekt: Laktosmonohydrat [cirka 23 mg (10 mg tablett), cirka 46 mg (20 mg tablett) och cirka 91 mg (40 mg tablett)].

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Majsstärkelse

Laktosmonohydrat

Kopovidon

Cellulosa, mikrokristallin

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

Makrogol

Titandioxid (E171)

Blandbarhet

Ej relevant

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Blister: 4 år

Burk: 3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 10 mg Vit, bikonvex, rund, filmdragerad tablett, märkt A på ena sidan och 05 på den andra.

28 tablett(er) blister, 145:45, F

100 tablett(er) burk, 203:49, F

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

1000 tablett(er) burk, *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 20 mg Vit, bikonvex, kapselformad,

filmdragerad tablett, märkt A på ena sidan och 06 på den andra, brytskåra mellan 0 och 6.

100 tablett(er) burk, 306:94, F

28 tablett(er) blister, *tillhandahålls ej*

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

1000 tablett(er) burk, *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 40 mg Vit, bikonvex, kapselformad,

filmdragerad tablett, märkt A på ena sidan och 07 på den andra, brytskåra mellan 0 och 7.

28 tablett(er) blister, *tillhandahålls ej*

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

100 tablett(er) burk, *tillhandahålls ej*

500 tablett(er) burk, *tillhandahålls ej*