

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sepram 10 mg, 20 mg, 30 mg ja 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sepram 10 mg: Yksi tabletti sisältää sitalopraamihydrobromidia 12,49 mg vastaten 10 mg sitalopraamia

Sepram 20 mg: Yksi tabletti sisältää sitalopraamihydrobromidia 24,98 mg vastaten 20 mg sitalopraamia

Sepram 30 mg: Yksi tabletti sisältää sitalopraamihydrobromidia 37,47 mg vastaten 30 mg sitalopraamia

Sepram 40 mg: Yksi tabletti sisältää sitalopraamihydrobromidia 49,96 mg vastaten 40 mg sitalopraamia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Tablettien kuvaus

10 mg:n tabletti on pyöreä, valkea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä CL.

20 mg:n tabletti on soikea, valkea, jakourteellinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka uurteen molemmilla puolilla symmetrisesti sijaitsevat kirjaimet C ja N.

30 mg:n tabletti on soikea, valkea, jakourteellinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka uurteen molemmilla puolilla symmetrisesti sijaitsevat kirjaimet C ja P.

40 mg:n tabletti on soikea, valkea, jakourteellinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka uurteen molemmilla puolilla symmetrisesti sijaitsevat kirjaimet C ja R

20 mg:n, 30 mg:n ja 40 mg:n tabletit voidaan puolittaa.

### 4. KLINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Vakavien masennustilojen hoito, parantuneen tilan ylläpito (relapsien esto) ja uudelleen puhkeamisten ennaltaehkäisevä hoito (rekurrenssien esto). Paniikkihäiriö ja siihen liittyvä julkisten paikkojen pelko.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

*Depressiot*

*Aikuiset:*

Sitalopraamia otetaan 20 mg kerran vuorokaudessa suun kautta.

Yksilöllisen vasteen perusteella annos voidaan nostaa enimmillään 40 mg:aan vuorokaudessa.

*Paniikkihäiriö*

*Aikuiset:*

Suosittelava annos on 10 mg kerran vuorokaudessa suun kautta ensimmäisen hoitoviikon ajan, minkä jälkeen annos nostetaan 20 mg:aan vuorokaudessa. Yksilöllisen vasteen perusteella annos voidaan nostaa enimmillään 40 mg:aan vuorokaudessa.

*Iäkkäät potilaat (> 65 vuotta).* Iäkkäiden potilaiden annos on puolet suositeltavasta vuorokausiannoksesta, esim. 10-20 mg vuorokaudessa. Suositeltava enimmäisannos iäkkäille on 20 mg vuorokaudessa.

*Lapset ja nuoret (< 18-vuotiaat)*

Sepram-valmistetta ei pidä käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon (ks. kohta 4.4).

*Munuaisten vajaatoiminta*

Annostuksen pienentäminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (Pt-Krea-Cl alle 30 ml/min) (ks. kohta 5.2).

*Maksan vajaatoiminta*

Aloitusannokseksi suositellaan 10 mg vuorokaudessa kahden ensimmäisen lääkitysviikon ajan, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Yksilöllisen vasteen perusteella annos voidaan nostaa enimmillään 20 mg:aan vuorokaudessa. Potilaiden, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2) annoksen määrittämisessä on syytä olla erityisen tarkka ja varovainen.

*Hitaat CYP2C19 metaboloijat*

Aloitusannokseksi suositellaan 10 mg vuorokaudessa kahden ensimmäisen lääkitysviikon ajan, jos potilas on tunnettu hidaskäyttäjäksi CYP2C19 entsyymien suhteen. Annos voidaan nostaa enimmillään 20 mg:aan vuorokaudessa, riippuen yksilöllisestä vasteesta.

*Hoidon kesto*

Masennusta poistava vaikutus alkaa yleensä 2–4 viikon jälkeen. Masennuksen lääkehoito on oireidenmukaista, ja siksi sen tulisi kestää riittävän kauan relapsin estämiseksi, yleensä 4–6 kuukauden ajan. Potilaat, jotka ovat sairastuneet uudelleen (rekurrensi) masennukseen, saattavat tarvita pitkäänkin kestävästä ennaltaehkäisevästä hoidosta.

Sepram-valmisteen maksimivaikutus paniikkihäiriön hoidossa saavutetaan noin 3 kuukauden jälkeen ja vaste säilyy jatkohoidon aikana.

Pitkäaikainen Sepram-hoito tulee lopettaa asteittain muutaman viikon kuluessa.

*Käytön lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet*

Käyttöä ei tulisi lopettaa äkillisesti. Kun Sepram-hoito lopetetaan, annosta tulisi vieroitusoireiden riskin vähentämiseksi pienentää asteittain vähintään 1-2 viikon aikana (ks. kohta 4.4). Jos sietämättömiä oireita ilmenee annoksen pienentämisen tai lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen, voidaan harkita lääkkeen käytön aloittamista uudelleen aiemmin määrätyn annostuksen mukaisesti. Tämän jälkeen lääkäri voi jatkaa annostuksen asteittaista pienentämistä, mutta hitaammassa tahdissa.

Antotapa

Sitalopraamitabletit annostellaan kerta-annoksena päivässä.

Tabletit voidaan ottaa mihin tahansa aikaan päivästä, riippumatta ruoan nauttimisesta.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

MAO:n estäjät (monoamiinioksidaasin estäjät);  
serotoniinireseptorijäykkyyttä muistuttavia oireita on raportoitu.

Sitalopraamia ei saa antaa potilaille, jotka käyttävät monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjiä, kuten selegiliiniä yli 10 mg:n vuorokausiannoksina.

Sitalopraamia ei saa antaa 14 vuorokauteen irreversiibelin MAO:n estäjän käytön lopettamisesta eikä reversiibelin MAO:n estäjän valmisteyhteenvedossa mainitun ajan kuluessa reversiibelin MAO:n estäjän käytön lopettamisesta. MAO:n estäjien käyttöä ei saa aloittaa seitsemään vuorokauteen sitalopraamin käytön lopettamisesta (ks. kohta 4.5).

Sitalopraamia ei saa käyttää yhdessä linetsolidin kanssa kuin siinä tapauksessa, että verenpainetta pystytään seuraamaan ja valvomaan tarkasti (ks. kohta 4.5).

Sitalopraami on vasta-aiheinen potilaille, joilla on pidentynyt QT-aika tai synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä.

Sitalopraami on vasta-aiheinen yhteiskäytössä QT-aika pidentävien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Vanhusten ja heikentyneestä munuaisten ja maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoito (ks. kohta 4.2).

##### Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

Sepram-valmistetta ei pidä käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. Jos hoitopäätös kliinisen tarpeen perusteella silti tehdään, pitäisi potilasta seurata tarkasti suisidaalisten oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset.

##### Paradoksaalinen ahdistuneisuus

Jotkut paniikkihäiriöstä kärsivät potilaat saattavat kokea lisääntyntä ahdistuneisuutta aloitettuaan masennuslääkkeen käytön. Tämä paradoksaalinen reaktio häviää tavallisesti kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Paradoksaalisen ahdistuneisuuden esiintymistä voi vähentää aloittamalla hoito pienillä annoksilla (ks. kohta 4.2).

##### Hyponatremia

SSRI-lääkityksen harvinaisena haittavaikutuksena on raportoitu hyponatremiaa, joka ilmeisesti johtuu poikkeavasta antidiureettisen hormonin erityksestä (SIADH) ja yleensä korjautuu, kun hoito keskeytetään. Tällaisen hyponatremian vaara näyttää olevan iäkkäillä naispotilailla erityisen suuri.

##### Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Myös muihin psykiatriisiin käyttöaiheisiin, mihin Sepram-valmistetta voidaan määrätä, voi liittyä lisääntynyt alttius itsemurhaan liittyviin tapahtumiin. Lisäksi nämä muut sairaudet tai oireet voivat esiintyä yhtä aikaa masennuksen kanssa. Siksi samat varoitukset kuin hoidettaessa vaikeasti masentuneita potilaita tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on näitä muita psykiatrisia oireita.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -

yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymisen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

#### Akatisia / psykomotorinen levottomuus

SSRI- ja SNRI-lääkkeiden käyttöön on liittynyt akatisiaa. Akatisialle on tyypillistä subjektiivinen epämiellyttävä tai ahdistava levottomuuden tunne ja tarve liikkua, johon liittyy usein kyvyttömyys istua tai seistä paikallaan. Tämä ilmaantuu todennäköisimmin muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Annoksen suurentaminen voi olla haitallista niille potilaille, joille kehittyvät näitä oireita.

#### Mania

Maanis-depressiivisillä potilailla lääke saattaa laukaista maanisen vaiheen. Jos näin käy, sitalopraamilääkitys tulee lopettaa.

#### Kouristuskohtaukset

Masennuslääkkeitä käytettäessä saattaa tulla kouristuskohtauksia. Sitalopraamin käyttö on keskeytettävä, jos potilaalle tulee niitä. Sitalopraamin käyttöä on vältettävä, jos potilaan epilepsia on huonossa hoitotasapainossa, ja vaikka potilaan epilepsia olisi hallinnassa, hänen tilaansa on seurattava tarkasti. Sitalopraamin käyttö on keskeytettävä, jos kouristuskohtaukset lisääntyvät.

#### Diabetes

Diabetesta sairastavilla SSRI-lääkkeet voivat vaikuttaa verensokerin hallintaan. Insuliinin tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan.

#### Serotoniinioireyhtymä

SSRI-lääkitystä käyttävillä potilailla esiintyy harvinaisena ns. serotoniinioireyhtymää, jonka merkkienä voi ilmetä useita samanaikaisia oireita, kuten agitaatiota, vapinaa, myokloniaa ja lämmönnousua. Sitalopraamihoito on heti lopetettava ja oireenmukainen hoito aloitettava.

#### Serotonergiset lääkkeet

Sitalopraamia ei saa käyttää samaan aikaan serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden, kuten sumatriptaanin tai muiden triptaanien, tramadolin, oksitriptaanin ja tryptofaanin kanssa.

#### Verenvuoto

SSRI-lääkkeitä käyttävillä on raportoitu vuotoajan pitenemistä ja epätavallisia verenvuotoja, kuten mustelmia, gynekologisia verenvuotoja, maha-suolikanavan verenvuotoja ja muita ihon tai limakalvon verenvuotoja (ks. kohta 4.8). Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)/ serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) voivat suurentaa synnytyksenjälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6, 4.8). SSRI-lääkkeitä tulisi määrätä varoen erityisesti potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti sellaisia lääkeaineita, joiden tiedetään vaikuttavan verihiiutaleiden toimintaan tai jotka voivat muuten lisätä verenvuodon vaaraa, sekä potilaille, joilla on anamneesissa vuotohäiriö (ks. kohta 4.5).

#### Sähköhoito

Koska SSRI-lääkkeiden ja sähköhoidon samanaikaisesta käytöstä on niukasti kliinistä kokemusta, varovaisuus on tarpeen.

Kohdassa 4.5 on tietoa käytöstä samaan aikaan epäselektiivisten, irreversiibelien MAO:n estäjien kanssa.

#### Mäkikuisma

Haittavaikutukset saattavat olla tavallista yleisempiä, jos sitalopraamia käytetään samaan aikaan mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa. Siksi sitalopraamia ja mäkikuismavalmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

#### SSRI-hoidon lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet

Hoidon lopettamisen yhteydessä esiintyy yleisesti vieroitusoireita, erityisesti jos käyttö lopetetaan äkillisesti (ks. kohta 4.8). Sairauden uusiutumisen ehkäisyä koskevassa kliinisessä sitalopraamitutkimuksessa haittatapahtumia tuli 40 prosentille niistä potilaista, jotka lopettivat sitalopraamin käytön, ja 20 prosentille niistä, jotka jatkoivat sen käyttöä.

Vieroitusoireiden riski voi riippua useista tekijöistä, kuten hoidon kestosta ja käytettyjen annosten suuruudesta sekä siitä, kuinka nopeasti annosta pienennetään. Yleisimmin raportoituja reaktioita ovat huimaus, tuntohäiriöt (mm. parestesia), unihäiriöt (mm. unettomuus ja intensiiviset unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, tunne-elämän epävakaus, ärtyvyys ja näköhäiriöt. Oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, mutta joillakin potilailla ne saattavat olla voimakkaita. Oireet ilmaantuvat yleensä muutaman päivän kuluessa hoidon lopettamisesta, mutta hyvin harvoissa tapauksissa oireita on raportoitu myös potilailla, joilla lääkeannos on vahingossa jäänyt ottamatta. Oireet ovat yleensä lieviä, ja ne häviävät tavallisesti kahden viikon kuluessa, mutta voivat joillakin potilailla pitkittyä (kestää 2–3 kuukautta tai kauemminkin). Sen vuoksi on suositeltavaa, että sitalopraamin käyttö lopetetaan pienentämällä annostusta vähitellen usean viikon tai kuukauden aikana potilaan tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

#### **Seksuaalinen toimintahäiriö**

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) voivat aiheuttaa seksuaalisen toimintahäiriön oireita (ks. kohta 4.8). Ilmoituksia on tehty pitkäkestoisista seksuaalisista toimintahäiriöistä, joiden oireet ovat jatkuneet SSRI-/SNRI-lääkkeen käytön lopettamisesta huolimatta.

#### Psykoosi

Kun lääkettä käytetään psykoosipotilaan masennusjaksojen hoitoon, psykoosioireet saattavat lisääntyä.

#### QT-ajan pidentyminen

Sitalopraami aiheuttaa annosriippuvaisesti QT-ajan pidentymistä. Kauppaantulon jälkeen on raportoitu tapauksia QT-ajan pidentymisestä ja kammioperäisistä rytmihäiriöistä (mukaan lukien torsade de pointes) etupäässä naisilla, joilla on hypokalemia tai aikaisemmin havaittu QT-ajan pidentyminen tai jokin muu sydänsairaus (ks. kohdat 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 ja 5.1).

Varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on merkittävä bradykardia, tuore sydäninfarkti tai kompensoimaton sydämen vajaatoiminta.

Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia tai hypomagnesemia, lisäävät pahanlaatuisten rytmihäiriöiden riskiä; ne pitää korjata ennen sitalopraamihoidon aloittamista.

Potilaille, joilla on vakaa sydänsairaus, tulee harkita EKG-tutkimusta ennen sitalopraamihoidon aloittamista.

Jos sitalopraamihoidon aikana ilmenee sydämen rytmihäiriöitä pitää sitalopraamilääkitys lopettaa ja tehdä EKG-tutkimus.

#### Ahdaskulmaglaukooma

SSRI-lääkkeet, myös sitalopraami, voivat vaikuttaa silmän mustuaisen kokoon ja aiheuttaa mydriaasia. Tämä mustuaisia laajentava vaikutus saattaa lisätä kammiokulmanahautumista, joka voi aiheuttaa silmänpaineen nousua ja ahdaskulmaglaukoomaa, erityisesti riskipotilailla. Sen vuoksi sitalopraamia on käytettävä varoen potilailla, joilla on ahdaskulmaglaukooma tai joilla on aikaisemmin ollut glaukoomaa.

#### Apuaineet

Tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Sitalopraamia, moklobemidia ja buspironia käytettäessä on ilmennyt serotoniinireseptiä.

##### Vasta-aiheet yhdistelmät

MAO:n estäjät

Sitalopraamin käyttö samanaikaisesti MAO:n estäjien kanssa voi aiheuttaa vaikeita haittavaikutuksia, kuten serotoniinireseptiä (ks. kohta 4.3).

Vakavia ja kuolemaan johtaneita reaktioita on raportoitu potilaista, jotka ovat käyttäneet SSRI-läkettä yhdistettynä monoamiinioksidaasin estäjään, kuten selegiliiniin, joka on irreversiibeli MAO:n estäjä, tai linetsolidiin ja moklobemidiin, jotka ovat reversiibeileitä MAO:n estäjiä, sekä potilaista, jotka ovat hiljattain lakanneet käyttämästä SSRI-läkettä ja aloittaneet MAO:n estäjän käytön.

Joillakin näistä potilaista on ollut serotoniinireseptiä tyypisiä oireita. Vaikuttavan aineen yhteisvaikutus MAO:n estäjän kanssa aiheuttaa mm. agitaatiota, vapinaa, myokloniaa ja lämmön nousua.

QT-ajan piteneminen

Sitalopraamia ja muita QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä vertailevia farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia tutkimuksia ei ole tehty. Ei voi sulkea pois sitä mahdollisuutta, että sitalopraamilla saattaa olla muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa additiivinen vaikutus. Siksi sitalopraamia ei saa käyttää samaan aikaan QT-aikaa pidentävien lääkkeiden, kuten IA- ja III-luokan rytmihäiriölääkkeiden, psykoosilääkkeiden (kuten fentiatsiinijohdosten, pimotsidin ja haloperidolin), trisyklisen masennuslääkkeiden, tiettyjen mikrobilääkkeiden (kuten sparfloksasiinin, moksifloksasiinin, laskimoon annosteltavan erytromysiinin, pentamidiinin ja malarialääkkeiden, erityisesti halofantriinin), tiettyjen antihistamiinien (astemitsoli, mitsolastiini) ym. kanssa.

Pimotsidi

Potilailla, jotka ovat saaneet sitalopraamia 40 mg/vrk 11 päivän ajan ja 2 mg pimotsidia kerta-annoksena, on havaittu pimotsidin AUC:n ja  $C_{max}$ :n kasvaneen, vaikkakaan ei johdonmukaisesti. Sitalopraamin ja pimotsidin samanaikainen käyttö pidensi QTc-aikaa keskimäärin noin 10 ms. Koska yhteisvaikutus havaittiin pienellä pimotsidi-annoksella, on sitalopraamin ja pimotsidin samanaikainen käyttö vasta-aiheista.

##### Yhdistelmät joita tulee käyttää varoen

Selegiliini (selektiivinen MAO-B:n estäjä)

Farmakokineettisessä / farmakodynaamisessa interaktiotutkimuksessa, jossa annettiin samanaikaisesti sitalopraamia (20 mg/vrk) ja selegiliiniä (10 mg/vrk), ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. Sitalopraamin käyttö samaan aikaan selegiliinin (yli 10 mg:n vuorokausiannosten) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Serotonergisesti vaikuttavat lääkevalmisteet

Litium ja tryptofaani

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa sitalopraamia on annettu yhtä aikaa litiumin kanssa, ei ole havaittu farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia. On kuitenkin raportteja vaikutuksen tehostumisesta, kun SSRI-läkkeitä on annettu samanaikaisesti litiumin tai tryptofaanin kanssa, ja näiden lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön tulisi täten suhtautua varoen. Litiumarvojen rutiinimaista seuranta on jatkettava tavalliseen tapaan.

Jos potilas saa samanaikaisesti serotonergisiä lääkkeitä (esim. tramadoli, buspironi, sumatriptaani), serotonergiset vaikutukset saattavat voimistua.

Ennen kuin lisätietoa on saatu, sitalopraamia ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti 5-HT-agonistien, kuten sumatriptaanin ja muiden triptaanien, kanssa (ks. kohta 4.4).

#### Mäkikuisma

SSRI-lääkkeiden ja mäkikuisman (*Hypericum perforatum* rohdosvalmisteena) välillä saattaa esiintyä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia. Tämä saattaa lisätä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4.).

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

#### Verenvuoto

Varovaisuus on paikallaan hoidettaessa potilaita, jotka saavat samaan aikaan antikoagulantteja, verihiihtaleiden toimintaan vaikuttavia lääkkeitä, kuten tulehduskipulääkkeitä, asetyylisalisyylihappoa, dipyridamolia tai tiklopidiinia, tai muita lääkkeitä (kuten atyyppisiä psykoosilääkkeitä), jotka saattavat lisätä verenvuodon vaaraa (ks. kohta 4.4).

#### Sähköhoito (ECT, electroconvulsive therapy)

Kliinisiä tutkimuksia sähköhoidon ja sitalopraamin yhteiskäytön haitoista tai hyödyistä ei ole tehty.

#### Alkoholi

Sitalopraamilla ja alkoholilla ei ole osoitettu olevan farmakodynaamisia eikä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Sitalopraamin ja alkoholin samanaikainen käyttö ei kuitenkaan ole suositeltavaa.

#### Hypokaleemia/ hypomagnesemia aiheuttavat lääkevalmisteet

Varovaisuutta on syytä noudattaa käytettäessä samanaikaisesti hypokaleemia/hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkevalmisteita, sillä näissä tilanteissa pahanlaatuisten rytmihäiriöiden riski lisääntyy (ks. kohta 4.4).

#### Kouristuskynnystä alentavat lääkevalmisteet

SSRI-lääkkeet saattavat alentaa kouristuskynnystä. Varovaisuus on paikallaan käytettäessä samaan aikaan muita lääkevalmisteita, jotka saattavat alentaa kouristuskynnystä (kuten masennuslääkkeitä [SSRI-lääkkeitä], psykoosilääkkeitä [tioksanteeneja tai butyrofenoneja], meflokiinia, bupropionia tai tramadolia).

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Sitalopraamin metaboloitumista demetyylisitalopraamiksi välittävät sytokromi P450 -järjestelmän isoentsyymit CYP2C19 (noin 38 %), CYP3A4 (noin 31 %) ja CYP2D6 (noin 31 %). Koska sitalopraamin hajoaminen tapahtuu usean CYP-entsyymin välityksellä, sitalopraamin metabolian estyminen on melko epätodennäköistä. Myös yhteisvaikutusten todennäköisyys muiden samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden kanssa on hyvin epätodennäköistä.

#### Ruoka

Ruoka ei vaikuta sitalopraamin imeytymiseen eikä muihin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

#### Muiden lääkeaineiden vaikutus sitalopraamin farmakokinetiikkaan

Samanaikainen ketokonatsolin (tehokas CYP3A4-estäjä) anto ei muuttanut sitalopraamin farmakokinetiikkaa.

Litiumin ja sitalopraamin farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa ei havaittu lääkkeitä välillä yhteisvaikutuksia (ks. myös mitä edellä on kerrottu).

#### Simetidiini

Simetidiini (voimakas CYP2D6, 3A4 ja 1A2 entsyymien estäjä) lisäsi keskimääräistä vakaan tilan sitalopraamipitoisuutta kohtalaisesti. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun sitalopraamia käytetään yhdessä simetidiinin kanssa. Annoksen muutos voi olla tarpeen.

Kun essitalopraamia (sitalopraamin aktiivinen enantiomeeri) käytettiin samanaikaisesti omepratsolin (CYP2C19:n estäjä) kanssa, jota annettiin 30 mg kerran päivässä, plasman essitalopraamipitoisuudet suurenevät kohtalaisesti (noin 50 %). Samanaikaisessa käytössä CYP2C19:n estäjien (kuten omepratsoli, esomepratsoli, flukonatsoli, fluvoksamiini, lansopratsoli, tiklopidiini) tai simetidiinin kanssa on siksi syytä noudattaa varovaisuutta. Haittavaikutuksia on seurattava ja sitalopraamiannosta pienennettävä tarpeen mukaan.

#### Metoprololi

Essitalopraami (sitalopraamin aktiivinen enantiomeeri) on CYP2D6-entsyymien estäjä. Varovaisuutta suositellaan, jos sitalopraamia käytetään samanaikaisesti sellaisten pääasiassa CYP2D6-entsyymien metaboloimien lääkkeiden kanssa, joiden terapeuttinen indeksi on pieni, kuten flekainidi, propafenoni ja metoprololi (sydämen vajaatoiminnan hoidossa), tai joidenkin keskushermostoon vaikuttavien, pääasiassa CYP2D6-entsyymien metaboloimien lääkkeiden kanssa, kuten desipramiinin, klomipramiinin ja nortriptyliinin kaltaiset masennuslääkkeet ja risperidonin, tioridatsiinin ja haloperidolin kaltaiset psykoosilääkkeet. Annoksen sovittaminen saattaa olla tarpeen. Käyttö samanaikaisesti metoprololin kanssa lisäsi plasman metoprololipitoisuuden kaksinkertaiseksi mutta ei lisännyt tilastollisesti merkitsevästi metoprololin vaikutusta verenpaineeseen eikä sydämen rytmiiin.

#### Sitalopraamin vaikutukset muihin lääkeaineisiin

Farmakokineettinen / farmakodynaaminen interaktiotutkimus, jossa annettiin samanaikaisesti sitalopraamia ja metoprololia (CYP2D6:n substraatti), osoitti että metoprololipitoisuudet kaksinkertaistuivat, mutta metoprololi ei tilastollisesti merkitsevästi vaikuttanut terveiden vapaaehtoisten tutkimushenkilöiden verenpaineeseen tai pulssiin.

Sitalopraami ja demetyylisitalopraami ovat hyvin heikkoja CYP2C9, CYP2E1 ja CYP3A4:n estäjiä ja heikkoja CYP1A2, CYP2C19 ja CYP2D6:n estäjiä, mikä poikkeaa muista SSRI- lääkkeitä, jotka ovat merkittäviä näiden entsyymien estäjiä.

#### Levomepromatsiini, digoksiini, karbamatsepiini

Kun sitalopraamia käytettiin samanaikaisesti CYP1A2:n substraattien (klotsapiini ja teofylliini), CYP2C9:n substraattien (varfariini), CYP2C19:n substraattien (imipramiini ja mefenytioini), CYP2D6:n substraattien (sparteiini, imipramiini, amitriptyliini, risperidoni) tai CYP3A4:n substraattien (varfariini, karbamatsepiini (ja sen metaboliitti karbamatsepiiniepoksidi) ja triatsolaami) kanssa, ei havaittu lainkaan muutoksia tai muutokset olivat vähäisiä ja kliinisesti merkityksettömiä.

Sitalopraamilla ei ole farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia levomepromatsiinin eikä digoksiinin kanssa (eli sitalopraami ei indusoi eikä estä P-glykoproteiinia).

#### *Desipramiini, imipramiini*

Farmakokineettisessä tutkimuksessa ei todettu vaikutusta sitalopraami- eikä imipramiinipitoisuuteen, vaikka imipramiinin tärkeimmän metaboliitin, desipramiinin, pitoisuus oli suurentunut. Plasman desipramiinipitoisuuden on todettu suurenevan, kun desipramiini on yhdistetty sitalopraamiin. Desipramiiniannosta voi olla tarpeen pienentää.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Raskaana olevien hoidosta on runsaasti tietoa (yli 2500 lasta syntynyt raskauden aikana lääkettä käyttäneille), eivätkä tiedot osoita epämuodostumia aiheuttavaa toksista vaikutusta sikiöön tai vastasyntyneeseen. Sitalopraamia voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisen arvion perusteella tarpeen, kun otetaan huomioon seuraavat näkökohdat.

Vastasyntyneen tilaa on seurattava, jos äidin Sepram-hoito jatkuu raskauden loppuvaiheeseen, erityisesti viimeiseen raskauskolmannekseen. Lääkityksen äkillistä lopettamista raskauden aikana on vältettävä.

Jos äiti käyttää SSRI- tai SNRI-läkettä raskauden loppuvaiheessa, vastasyntyneellä voi ilmetä seuraavia



oireita: hengitysvaikeudet, syanoosi, apnea, kouristuskohtaukset, epävakaata ruumiinlämpö, syömisvaikeudet, oksentelu, hypoglykemia, hypertonia, hypotonia, hyperrefleksia, vapina, hätkähtely, ärtyisyys, letargia, jatkuva itku, unisuus ja nukkumisvaikeudet. Oireet voivat johtua joko serotonergisistä vaikutuksista tai lääkkeen saannin loppumisesta. Yleensä komplikaatiot alkavat heti tai pian (< 24 tuntia) synnytyksen jälkeen.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuajaksi, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapausta 1000 raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1-2 PPHN tapausta 1000 raskautta kohti.

Havaintoihin perustuvat tiedot osoittavat, että selektiivisille serotoniinin takaisinoton estäjille / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjille altistuminen synnytyksestä edeltävän kuukauden aikana suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (alle kaksinkertaisesti) (ks. kohdat 4.4, 4.8).

#### Imetys

Sitalopraami erittyy rintamaitoon. Imeväisen arvioidaan saavan noin 5 % äidin painonmukaisesta vuorokausiannoksesta (mg/kg). Lapsilla ei ole havaittu lainkaan haittatapahtumia tai havaitut haittatapahtumat ovat olleet lieviä. Lapselle aiheutuvaa riskiä ei kuitenkaan pysty tähän mennessä kertyneiden tietojen perusteella arvioimaan. Varovaisuus on paikallaan.

#### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on osoitettu, että sitalopraami saattaa vaikuttaa siittiöiden laatuun (ks. kohta 5.3). Tapausselostukset joitakin SSRI-lääkkeitä käyttäneistä ihmisistä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöihin on palautuva.

Tähän mennessä vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole havaittu.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Sitalopraamilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Psykoaktiiviset lääkkeet voivat huonontaa arviointikykyä ja kykyä reagoida hätätilanteissa. Potilaille on kerrottava näistä vaikutuksista, ja heitä on varoitettava, että lääke voi vaikuttaa kykyyn ajaa tai käyttää koneita.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Sitalopraamin yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Ne ovat yleisimpiä hoidon ensimmäisten 1–2 viikon aikana ja ne usein lieventyvät myöhemmin. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n suosittelman terminologian mukaan.

Annos-vastesuhde on havaittu seuraavissa reaktioissa: hikoilun lisääntyminen, suun kuivuminen, unettomuus, uneliaisuus, ripuli, pahoinvointi ja väsymys.

Taulukossa ovat mukana SSRI-lääkkeisiin tai sitalopraamiin liittyvät haittavaikutukset, joita on todettu vähintään yhdellä prosentilla joko lumekontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa tai lääkkeen ollessa markkinoilla.

Yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

MedDRA:n elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	MedDRA:n suosittelman termi
Veri ja imukudos	Tuntematon	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yliherkkyys, anafylaktinen reaktio

Umpieritys	Tuntematon	Antidiureettisen hormonin (ADH) erityshäiriö
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Ruokahaluttomuus, painon aleneminen
	Melko harvinaiset	Ruokahalun lisääntyminen, painon nousu
	Harvinaiset	Hyponatremia
	Tuntematon	Hypokalemia
Psyykkiset häiriöt	Yleiset	Agitaatio, libidon heikkeneminen, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, sekavuus, orgasmivaikeudet (naiset), poikkeavat unet
	Melko harvinaiset	Aggressio, depersonalisaatio, aistiharhat, mania
	Tuntematon	Paniikkikohtaus, bruksismi, levottomuus, itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytyminen <sup>1</sup>
Hermosto	Hyvin yleiset	Uneliaisuus, unettomuus, päänsärky
	Yleiset	Vapina, parestesia, huimaus, tarkkaavaisuushäiriö
	Melko harvinaiset	Pyörtyminen
	Harvinaiset	Grand mal -kohtaukset, dyskinesia, makuaisin häiriö
	Tuntematon	Kouristukset, serotoniinioireyhtymä, ekstrapyramidaaliset oireet, akatisia, liikehäiriö
Silmät	Melko harvinaiset	Mydriaasi
	Tuntematon	Näköhäiriö
Kuulo ja tasapainoelin	Yleiset	Tinnitus
Sydän	Melko harvinaiset	Bradykardia ja takykardia
	Tuntematon	QT-aika pidentynyt EKG:ssa, kammioperäiset rytmihäiriöt, mukaan lukien torsade de points
Verisuonisto	Harvinaiset	Verenvuoto
	Tuntematon	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset	Haukottelu
	Tuntematon	Nenäverenvuoto

Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Suun kuivuminen, pahoinvointi
	Yleiset	Ripuli, oksentelu, ummetus
	Tuntematon	Suolistoverenvuoto (mukaan lukien peräsuoliverenvuoto)
Maksa ja sappi	Harvinaiset	Maksatulehdus
	Tuntematon	Epänormaali maksan toimintakoe
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleiset	Hikoilun lisääntyminen
	Yleiset	Kutina
	Melko harvinaiset	Urtikaria, alopekia, ihottuma, purppura, valoherkkyyssreaktio
	Tuntematon	Mustelma, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Myalgia, artralgia
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Impotenssi, ejakulaatiohäiriöt, puuttuva siemensyöksy
	Melko harvinaiset	Menorragia (naiset)
	Tuntematon	Metrorragia, synnytyksenjälkeinen verenvuoto <sup>2</sup> (naiset); priapismi, galaktorrea (miehet)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Uupumus
	Melko harvinaiset	Edeema
	Harvinaiset	Kuume

Potilaiden lukumäärä: sitalopraami 1346, lumelääke 545

<sup>1</sup> Itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä on raportoitu sitalopraamihoidon aikana tai pian sen lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

<sup>2</sup> Tätä haittatapahtumaa on ilmoitettu selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät -luokkaan kuuluvien lääkkeiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4., 4.6).

Kauppaantulon jälkeen on raportoitu tapauksia QT-ajan pidentymisestä ja kammioperäisistä rytmihäiriöistä (mukaan lukien torsade de pointes) etupäässä naisilla, joilla on hypokalemia tai aikaisemmin havaittu QT-ajan pidentyminen tai jokin muu sydänsairaus (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ja 5.1).

Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50 vuotiaille SSRI- tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttävillä potilaille, ovat osoittaneet suurentuneen riskin luunmurtumiin. Suurentuneen luunmurtumariskin vaikutusmekanismia ei tunneta.

#### *Käytön lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet*

Sitalopraamin käytön lopettaminen (erityisesti äkillisesti) aiheuttaa usein vieroitusoireita. Yleisimmin on raportoitu seuraavia reaktioita: huimaus, tuntohäiriöt (mm. parestesia), unihäiriöt (mm. unettomuus ja intensiiviset unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, tunne-elämän epävakaus, ärtyvyys ja näköhäiriöt. Oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, mutta joillakin potilailla ne saattavat olla voimakkaita tai pitkittyä. Siksi on suositeltavaa, että lääkkeen käyttö lopetetaan vähitellen pienentämällä annostusta asteittain (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Toksisuus

Sitalopraamin yliannostuksesta on niukasti kattavia kliinisiä tietoja, ja moneen tapaukseen on liittynyt myös muiden lääkkeiden tai alkoholin yliannostus. Pelkän sitalopraaminkin yliannostus on joissain tapauksissa johtanut kuolemaan, mutta useimpiin kuolemantapauksiin on liittynyt myös muiden lääkkeiden samanaikainen yliannostus.

### Oireet

Sitalopraamin yliannostuksen yhteydessä on raportoitu seuraavia oireita: kouristukset, takykardia, uneliaisuus, QT-ajan piteneminen, kooma, oksentelu, vapina, hypotensio, sydämenpysähdys, pahoinvointi, serotoniinioreyhtymä, agitaatio, bradykardia, huimaus, haarakatkos, QRS-kompleksin piteneminen, hypertensio, mydriaasi, kääntyvien kärkien takykardia, stupor, hikoilu, syanoosi, hyperventilaatio ja eteis- ja kammioperäiset rytmihäiriöt.

### Hoito

Sitalopraamille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannostus on hoidettava antamalla oireenmukaista tukihoitoa. Lääkehiilen ja osmoottisesti vaikuttavan laksatiivin (kuten natriumsulfaatin) antoa sekä mahantyhjennystä on harkittava. Jos tajunta on heikentynyt, potilas on intuboitava. EKG:tä ja vitaalitoimintoja on seurattava.

Yliannostapauksissa potilaiden, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai harvalyöntisyttä, jotka käyttävät samanaikaisesti jotain muuta QT-aikaa pidentävää lääkettä, tai joilla on muutoksia aineenvaihdunnassa (esim. maksan vajaatoiminta) EKG-seuranta on suositeltava.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä:  
Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät  
ATC-koodi: N06AB04

### Vaikutusmekanismi

Biokemialliset tutkimukset ja käyttäytymistutkimukset ovat osoittaneet, että sitalopraami on potenti serotoniinin (5-HT-) takaisinoton estäjä. Sitalopraamin pitkäaikainen käyttö ei aiheuta toleranssin kehittymistä 5-HT:n takaisinotolle.

Sitalopraami on hyvin selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä ja sillä ei ole tai on korkeintaan hyvin vähäinen vaikutus noradrenaliinin (NA), dopamiinin (DA) ja gamma-aminovoihapon (GABA) soluunottoon.

Sitalopraamilla on hyvin alhainen affiniteetti 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>2</sub>-, D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-reseptoreihin, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β-adrenoreptoreihin, histamiini H<sub>1</sub>-, muskariini- (kolinergeisiin), bentsodiatsepiini- ja opioidireseptoreihin. Sitalopraamin päämetaboliitit ovat kaikki selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä, joskin niiden selektiivisyys ja voimakkuus ovat sitalopraamia alhaisemmat. Metaboliittien selektiivisyysuhde on kuitenkin korkeampi kuin monien uudempien SSRI-lääkkeiden. Metaboliiteilla ei ole vaikutusta sitalopraamin antidepressiiviseen tehoon kokonaisuutena.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

REM-unen vähenemistä pidetään antidepressiivisen tehon merkinä. Trisyklisten masennuslääkkeiden, muiden SSRI-lääkkeiden ja MAO-estäjien tavoin sitalopraami vähentää REM-unen osuutta ja lisää syvää hidasaaltounta.

Koska sitalopraami ei sitoudu opioidireseptoreihin, se vahvistaa yleisesti käytettyjen opioidianalgeettien kipua lievittävää vaikutusta.

Sitalopraami ei heikennä ihmisillä kognitiivista (älyllistä) tai psykomotorista suorituskykyä, eikä sillä ole tai on korkeintaan hyvin vähäisiä rauhoittavia ominaisuuksia yksin tai yhdessä alkoholin kanssa käytettynä.

Vapaaehtoisilla ihmisillä suoritettussa tutkimuksessa sitalopraamin kerta-annos ei vähentänyt syljeneritystä, eikä sillä ole ollut merkittävää vaikutusta kardiovaskulaarisiin parametreihin terveillä vapaaehtoisilla suoritetuissa tutkimuksissa. Sitalopraamilla ei ole vaikutusta kasvuhormonin seerumpitoisuuksiin. Sitalopraami, kuten muutkin SSRI-lääkkeet, voi nostaa sekundäärisesti prolaktiinin pitoisuutta plasmassa liittyen serotoniinin prolaktiinia stimuloivaan vaikutukseen, mutta tällä ei ole kliinistä merkitystä.

Lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa terveiden vapaaehtoisten tutkittavien EKG:ssa QTc:n (Fridericia korjaus) muutos lähtötilanteesta oli 7,5 ms (90 % luottamusväli, 5,9-9,1) 20 mg:n päiväannoksella ja 16,7 ms (90 % luottamusväli, 15,0-18,4) 60 mg:n päiväannoksella (ks. kohdat 4.3,4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Sitalopraami imeytyy lähes täydellisesti ja riippumatta ruokailusta (T<sub>max</sub> keskiarvo 3 tuntia). Oraalinen biologinen hyötyosuus on noin 80 %.

### Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus (V<sub>d</sub>)<sub>β</sub> on 12-17 l/kg. Alle 80 % sitalopraamista ja sen päämetaboliiteista sitoutuu plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

Sitalopraami metaboloituu aktiiviseksi demetyylisitalopraamiksi, didemetyylisitalopraamiksi, sitalopraami-N-oksidiiksi ja inaktiiviseksi deaminoiduksi propionihappojohdannaiseksi. Kaikki aktiivit metaboliitit ovat myös serotoniinin takaisinoton estäjiä, vaikkakin emoyhdistettä heikompia.

Muuttumaton sitalopraami on tärkein plasmassa oleva osa. Demetyylisitalopraamin ja didemetyylisitalopraamin pitoisuudet ovat tavallisesti 30-50 % ja 5-10 % sitalopraamipitoisuudesta. Sitalopraamin biotransformaatiota demetyylisitalopraamiksi välittävät CYP2C19 (noin 38 %), CYP3A4 (noin 31 %) ja CYP2D6 (noin 31 %).

### Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ( $T_{1/2\beta}$ ) on noin 1½ vuorokautta, ja systeeminen sitalopraamin plasmapuhdistuma ( $Cl_s$ ) on 0,3-0,4 l/min sekä oraalinen plasmapuhdistuma ( $Cl_{oral}$ ) noin 0,4 l/min. Sitalopraami erittyy pääosin maksan kautta (85 %) ja loput (15 %) munuaisten kautta; 12-23 % vuorokausiannoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana sitalopraamina. (Residuaalinen) maksapuhdistuma on noin 0,3 l/min ja munuaispuhdistuma noin 0,05-0,08 l/min.

### Lineaarisuus

Kinetiikka on lineaarista. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 1-2 viikossa. Keskimääräinen 300 nmol/l:n (165-405 nmol/l) pitoisuus saavutetaan 40 mg:n vuorokausiannoksella.

### Iäkkäät potilaat (> 65 vuotta)

Heikentyneestä metaboliasta johtuvia pidentyneitä puoliintumisaikoja (1,5-3,75 vrk) ja alentuneita puhdistuma-arvoja (0,08-0,3 l/min) on havaittu iäkkäillä potilailla. Vakaan tilan pitoisuudet ovat iäkkäillä potilailla noin kaksinkertaiset samaa annosta saaviin nuorempiin potilaisiin verrattuna.

### Maksan vajaatoiminta

Sitalopraami eliminoituu hitaammin potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Sitalopraamin puoliintumisaika on noin kaksi kertaa pidempi ja vakaan tilan sitalopraamipitoisuudet samalla annostuksella ovat noin kaksi kertaa suuremmat verrattuna potilaisiin, joiden maksa toimii normaalisti.

### Munuaisten vajaatoiminta

Sitalopraami eliminoituu hitaammin potilailla, joiden munuaistoiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt, mutta tämä ei sanottavasti vaikuta sitalopraamin farmakokinetiikkaan. Toistaiseksi ei ole tietoa vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) kärsivien potilaiden hoidosta.

### Polymorfismi

*In vivo* -tutkimukset ovat osoittaneet, että sitalopraamin metaboliassa ei esiinny kliinisesti merkitsevää sparteiini/debrisokiini- tyyppistä polymorfiaa (CYP2D6). Varovaisuus on paikallaan potilailla, joilla tiedetään olevan hidas CYP2C19-metabolia. Näillä potilailla on harkittava käytettäväksi 10 mg:n aloitusvuorokausiannosta (ks. kohta 4.2).

## **5.3 Prekliniset tiedot turvallisuudesta**

Rotilla tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa sitalopraami aiheutti kardiotoksisia vaikutuksia, kuten sydämen vajaatoimintaa, kun hoitoa jatkettiin muutama viikko käyttäen annoksia, joilla oli yleistoksisia vaikutuksia. Systeemisen altistuksen (AUC) sijaan kardiotoksisuus näytti korreloivan plasman huippupitoisuuksien kanssa. Plasman huippupitoisuudet tasolla, joka ei aiheuttanut kardiotoksisia vaikutuksia, olivat 8 kertaa suuremmat kuin kliinisessä käytössä saavutettavat pitoisuudet. Tällöin sitalopraamin AUC-arvot olivat 6-7 kertaa suuremmat kuin kliinisessä käytössä on mahdollista saavuttaa. Löydökset liittyvät todennäköisesti biogeenisten amiinien korostuneeseen vaikutukseen, ts. ne ovat ensisijaisten farmakologisten vaikutusten seurausta ja johtavat hemodynaamisiin vaikutuksiin (koronaarivirtauksen vähenemiseen) ja iskemiaan. Kardiotoksisuuden tarkkaa mekanismia rotilla ei kuitenkaan tunneta. Sitalopraamin käytöstä saatujen kliinisten kokemusten perusteella ei näytä siltä, että näillä löydöksillä olisi kliinistä merkitystä.

Pitkään jatkuneen sitalopraamihoidon jälkeen rotilla on todettu suurentuneita fosfolipidipitoisuuksia, mm. keuhkoissa, lisäkiveksissä ja maksassa. Lisäkiveksissä ja maksassa todetut muutokset havaittiin käytettäessä vastaavia altistuksia kuin ihmisillä. Tilanne palautuu ennalleen kun hoito lopetetaan. Eläimillä on havaittu fosfolipidien kertymistä (fosfolipidoosi) useiden kationisten amfiifilisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Ilmiön merkitystä ihmisen kannalta ei tunneta.

Rotilla tehdyssä kehitystoksikologisessa tutkimuksessa havaittiin toksisia vaikutuksia alkioon (sikiön painon lasku ja korjautuvasti viivästynyt luutumisen), kun altistus oli AUC-arvon perusteella kliinisessä käytössä saavutettavaa suurempi. Tämä annos aiheutti emossa viitteitä toksisuudesta.

Epämuodostumien määrän ei havaittu lisääntyneen. Pre- ja postnataalisessa tutkimuksessa havaittiin, että imetysaikainen eloonjääneisyys väheni, kun altistus oli AUC-arvon perusteella kliinisessä käytössä saavutettavaa suurempi.

Eläinkokeissa on osoitettu, että sitalopraami aiheuttaa poikkeamia siittiöissä, hedelmällisyys- ja raskausindeksin laskua sekä vähentää kohdun liimakalvoon kiinnittyneiden munasolujen määrää selvästi suuremmilla pitoisuuksilla, kuin mihin ihmiset altistuvat.

## **6. FARMASEUTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tablettiydin:

Maissitärkkelys, laktoosimonohydraatti, kopovidoni, glyseroli 85 %, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti.

Päällyste:

Hypromelloosi 5, makrogoli 400, titaanidioksidi (E171).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

Sepram 10 mg, 20 mg ja 40 mg: 5 vuotta

Sepram 30 mg: 3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot**

10 mg 14 tabl. (UPVC/PVdC, alumiinifolio) läpipainopakkauksessa ja 100 tabl. HDPE-purkissa

20 mg 28 ja 98 tabl. (UPVC/PVdC, alumiinifolio) läpipainopakkauksessa ja 100 tabl. HDPE-purkissa

30 mg 28 tabl. (UPVC/PVdC, alumiinifolio) läpipainopakkauksessa ja 100 tabl. HDPE-purkissa

40 mg 28 tabl. (UPVC/PVdC, alumiinifolio) läpipainopakkauksessa ja 100 tabl. HDPE-purkissa

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg tabletti: 13378

20 mg tabletti: 13379

30 mg tabletti: 15871  
40 mg tabletti: 13380

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10 mg tabletti: Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.5.1998  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.10.2007  
20 mg tabletti: Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.5.1998  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.10.2007  
30 mg tabletti: Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.2.2001  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.10.2007  
40 mg tabletti: Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.5.1998  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.10.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.11.2020



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sepram 10 mg, 20 mg, 30 mg och 40 mg tablett, filmdragerad

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sepram 10 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 12,49 mg citalopramhydrobromid motsvarande 10 mg citalopram.

Sepram 20 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 24,98 mg citalopramhydrobromid motsvarande 20 mg citalopram.

Sepram 30 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 37,47 mg citalopramhydrobromid motsvarande 30 mg citalopram.

Sepram 40 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 49,96 mg citalopramhydrobromid motsvarande 40 mg citalopram.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Hjälpämnen med känd effekt: se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, filmdragerad.

Beskrivning av tabletterna

Tablett 10 mg: rund, vit, filmdragerad tablett märkt med "CL" på ena sidan.

Tablett 20 mg: oval, vit, filmdragerad tablett med brytskåra, märkt med bokstäverna "C" och "N" symmetriskt vid skåran.

Tablett 30 mg: oval, vit, filmdragerad tablett med brytskåra, märkt med bokstäverna "C" och "P" symmetriskt vid skåran.

Tablett 40 mg: oval, vit, filmdragerad tablett med brytskåra, märkt med bokstäverna "C" och "R" symmetriskt vid skåran.

Tabletterna om 20 mg, 30 mg och 40 mg kan delas.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av svåra depressioner, underhåll av förbättrat tillstånd (förhindrande av återfall) och förebyggande behandling av nya utbrott (förhindrande av nytt insjuknande). Paniksyndrom med eller utan agorafobi.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

*Depression*

*Vuxna:*

Citalopram administreras som en oral engångsdos på 20 mg dagligen.

Dosen kan, beroende på individuellt terapivar, ökas till maximalt 40 mg dagligen.

*Paniksyndrom*

*Vuxna:*

En oral engångsdos på 10 mg dagligen rekommenderas under den första veckan av behandlingen innan dosen ökas till 20 mg dagligen. Dosen kan, beroende på individuellt terapivar, ökas till maximalt 40 mg dagligen.

*Äldre patienter (>65 år).* Hos äldre patienter bör en halverad initial dos användas, t.ex. 10–20 mg dagligen. Den rekommenderade maxdosen till äldre är 20 mg per dag.

*Barn och ungdomar (<18 år)*

Sepram ska inte användas av barn och ungdomar i åldern under 18 år (se avsnitt 4.4).

*Nedsatt njurfunktion*

Justering av dosen är inte nödvändig till patienter med mildt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ( $CL_{CR}$  mindre än 30 ml/minut) (se avsnitt 5.2).

*Nedsatt leverfunktion*

För patienter med mildt eller måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas en initial dos på 10 mg dagligen de första två veckorna av behandlingen. Beroende på terapivar kan dosen därefter ökas till maximalt 20 mg per dag. Försiktighet och extra varsam dositering rekommenderas hos patienter med kraftigt försämrad leverfunktion (se avsnitt 5.2).

*Långsamma metaboliserare avseende CYP2C19*

Till kända långsamma metaboliserare avseende CYP2C19 rekommenderas en initial dos av 10 mg dagligen de första 2 veckorna av behandlingen. Dosen kan, beroende på individuellt terapivar, ökas till maximalt 20 mg dagligen.

*Behandlingens varaktighet*

Vanligen krävs 2–4 veckors behandling för att uppnå ett behandlingssvar vid depression. Behandling med antidepressiva är symtomatisk och för att undvika återfall krävs vanligen en tillräckligt lång behandlingsperiod på vanligen 4–6 månader. Hos patienter med återkommande depression (rekurrens) kan underhållsbehandling behövas under en längre period.

Vid behandling av paniksyndrom uppnås maximal effekt av Sepram efter ca 3 månader och effekten bibehålls under den fortsatta behandlingen.

Långvarig behandling med Sepram ska avslutas gradvis över en period av några veckor.

*Utsättningsymtom vid avbrytande av behandling.*

Behandlingen ska inte avbrytas hastigt. Då behandling med Sepram ska upphöra bör dosen minskas gradvis över en period av minst en till två veckor för att minska risken för utsättningsymtom (se avsnitt 4.4). Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan läkaren åter minska dosen, i en långsammare takt.

Administreringssätt

Citalopram tablettorna administreras som en engångsdos en gång dagligen.

Tablettorna kan tas vid vilken tidpunkt som helst på dagen med eller utan föda.

### 4.3 Kontraindikationer

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

MAO-hämmare (monoaminoxidashämmare);  
symtom liknande de vid serotonergt syndrom har rapporterats.

Citalopram ska inte ges till patienter som står på MAO-hämmare, såsom selegilin i doser över 10 mg dagligen.

Citalopram ska inte ges till patienter förrän 14 dagar efter avslutad behandling med en irreversibel MAO-hämmare eller den tid som anges i produktinformationen för reversibel MAO-hämmare. Behandling med MAO-hämmare bör inte inledas förrän 7 dagar efter avslutad behandling med citalopram (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med linezolid är kontraindicerat om inte möjlighet till nära övervakning föreligger och blodtrycket kontrolleras (se avsnitt 4.5).

Citalopram är kontraindicerat till patienter med en känd förlängning av QT-intervallet eller med medfött långt QT-syndrom.

Citalopram är kontraindicerat tillsammans med andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

##### Användning hos barn och ungdomar under 18 år

Sepram ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grund av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient under 18 år, ska 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, under pågående behandling. En låg initialdos rekommenderas för att minska risken för 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 ha en högre risk att drabbas.

##### Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador 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.

Andra psykiska tillstånd för vilka Sepram förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iaktas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iaktas 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, ska 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 utveckling av akatisi. Akatisi som karaktäriseras av en känsla av rastlöshet och psykomotorisk ständig oro, såsom oförmåga att ens sitta eller stå still. Det uppträder företrädesvis inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

#### Mani

Hos patienter med manodepressiv sjukdom kan en förskjutning ske mot en manisk fas. Citalopram ska sättas ut om detta sker.

#### Kramper

Det förekommer en potentiell risk för kramper hos antidepressiva läkemedel. Behandlingen med citalopram ska avbrytas om en patient utvecklar kramper. Citalopram ska undvikas hos patienter med okontrollerad epilepsi och fastän epilepsin är under kontroll ska patienter med epilepsi följas noggrant. Behandlingen med citalopram ska avslutas om det sker en ökning av krampfrekvensen.

#### Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med SSRI-läkemedel påverka glukoskontrollen. Doseringen av insulin eller perorala antidiabetika kan behöva justeras.

#### Serotonergt syndrom

I sällsynta fall har serotonergt syndrom rapporterats hos patienter som använder SSRI. En kombination av symtom som agitation, tremor, myoklonier och hypertermi kan indikera utveckling av detta tillstånd. Behandlingen med citalopram ska omedelbart avbrytas och symptomatisk behandling insättas.

#### Läkemedel med serotonerga effekter

Citalopram ska inte användas samtidigt med läkemedel med serotonerga effekter såsom sumatriptan eller andra triptaner, tramadol, oxitriptan och tryptofan.

#### Blödningar

Det föreligger rapporter om kutan blödningstid och/eller avvikande blödningar i form av ekkymoser, gynekologiska blödningar, gastrointestinala blödningar och andra kutana eller mukösa blödningar vid behandling med SSRI (se avsnitt 4.8). SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6 och 4.8). Försiktighet rekommenderas till patienter som tar SSRI, speciellt vid samtidig behandling med aktiva substanser som påverkar trombocyternas funktion eller andra aktiva substanser som kan öka risken för blödning, samt hos patienter med tidigare blödningshistorik (se avsnitt 4.5).

#### Elterapi

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

Information om samtidig användning av icke-selektiva, irreversibla MAO-hämmare finns i avsnitt 4.5.

#### Johannesört

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

#### Utsättningssymtom vid avbrytande av SSRI-behandling

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett abrupt (se avsnitt 4.8). I en återfallspreventions-studie med citalopram förekom biverkningar i samband med behandlingens avbrytande hos 40 % av patienter som behandlades med aktiv substans jämfört med 20 % av de patienter som fortsatte behandlingen med citalopram.

Risken för utsättningssymtom kan vara beroende av flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive insomnia och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell instabilitet, irritabilitet och synstörningar är de vanligast rapporterade reaktionerna. 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 trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2).

### **Sexuell dysfunktion**

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om långvarig sexuell dysfunktion där symtomen har kvarstått trots utsättning av SSRI-/SNRI-preparat.

### Psykosor

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

### Förlängning av QT-intervallet

Citalopram har visat sig orsaka en dosberoende förlängning av QT-intervallet. Fall av förlängda QT-intervall och ventrikulär arythmi, inklusive Torsade de Pointes, har rapporterats efter lanseringen, främst hos kvinnliga patienter med hypokalemi eller som redan har förlängning av QT-intervallet eller andra hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 och 5.1).

Försiktighet tillråds för patienter med signifikant bradykardi eller hos patienter som nyligen haft hjärtinfarkt eller har okompenserad hjärtsvikt.

Elektrolytiska rubbningar såsom hypokalemi eller hypomagnesemi ökar risken för maligna arytmier och bör åtgärdas innan behandlingen med citalopram påbörjas.

Vid behandling av patienter med stabil hjärtsjukdom bör ett EKG övervägas innan behandlingen med citalopram påbörjas.

Om tecken på hjärtarythmi uppstår under behandlingen med citalopram ska behandlingen avslutas och ett EKG utföras.

### Trångvinkelglaukom

SSRI läkemedel inklusive citalopram kan ha en effekt på pupillstorleken vilket leder till mydriasis. Denna mydriatiska effekt kan minska ögonvinkeln vilket resulterar i 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.

### Hjälpämnen

Tabletterna 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

Fall av serotonergt syndrom har rapporterats för citalopram, moklobemid och buspiron.

Kombinationer som är kontraindicerade

## MAO-hämmare

Samtidig användning av citalopram och MAO-hämmare kan ge allvarliga biverkningar, inklusive serotonergt syndrom (se avsnitt 4.3).

Fall av allvarliga och ibland fatala reaktioner har rapporterats hos patienter som tar SSRI samtidigt med MAO-hämmare, inklusive den irreversibla MAO-hämmaren selegilin och de reversibla MAO-hämmarna linezolid och moklobemid och hos patienter som nyligen har avslutat behandling med SSRI och påbörjat behandling med en MAO-hämmare.

Vissa av de rapporterade fallen har likheter med serotonergt syndrom. Symtom på en interaktion med en aktiv substans och MAO-hämmare inkluderar bl.a. agitation, tremor, myokloni, hypertermi.

## Förlängning av QT-intervallet

Farmakokinetiska och farmakodynamiska studier mellan citalopram och andra läkemedel som förlänger QT-intervallet har inte genomförts. En additiv effekt av citalopram och dessa läkemedel kan inte uteslutas. Därför är citalopram i samtidig behandling med läkemedel som förlänger QT-intervallet, såsom klass 1A och III antiarytmika, antipsykotika (t.ex. fenotiazinderivat, pimozid, haloperidol), tricykliska antidepressiva, vissa antimikrobiella läkemedel (t.ex. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin IV, pentamidin, läkemedel mot malaria, särskilt halofantrin), vissa antihistaminer (astemizol, mizolastin) etc., kontraindicerat.

## Pimozid

Samtidig behandling med 2 mg singeldos pimozid hos försökspersoner behandlade med 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 av QTc intervallet på ungefär 10 millisekunder. På grund av att interaktionen observerades vid en låg dos av pimozid, är samtidig administrering av citalopram och pimozid kontraindicerat.

## Kombinationer som kräver försiktighet

### Selegilin (en selektiv MAO-B hämmare)

En farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktionsstudie med samtidig administrering av citalopram (20 mg dagligen) och selegilin (10 mg dagligen) uppvisade inga kliniskt relevanta interaktioner. Samtidig användning av citalopram och selegilin (i doser över 10 mg dagligen) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

### Serotonergt verkande 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 effekter när SSRI har givits tillsammans med litium eller tryptofan. Därför rekommenderas försiktighet vid samtidig administrering av SSRI och dessa läkemedel. Rutinmässig övervakning av litiumnivåerna ska fortsätta som vanligt.

Samtidig administrering med serotonerga läkemedel (t.ex. tramadol, buspiron, sumatriptan) kan leda till serotonergt syndrom.

Samtidig användning med 5-HT agonister, såsom sumatriptan och andra triptaner rekommenderas inte tills ytterligare information finns tillgänglig (se avsnitt 4.4).

### Johannesört

Förekomsten av biverkningar kan öka vid samtidig användning av SSRI och johannesört (*Hypericum perforatum* som växtbaserade läkemedel) (se avsnitt 4.4). Farmakokinetiska interaktioner har inte undersökts.

### Blödningar

Försiktighet rekommenderas hos patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia, läkemedel som påverkar trombocyternas funktion, såsom icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID),

acetylsalicylsyra, dipyridamol och tiklopidin eller andra läkemedel (t.ex. atypiska antipsykotika) som kan öka risken för blödningar (se avsnitt 4.4).

Elterapi (ECT, electroconvulsive therapy)

Kliniska studier om risker eller fördelar med samtidig användning av elterapi och citalopram har inte gjorts.

Alkohol

Inga farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner har visats mellan citalopram och alkohol. Som för andra psykofarmaka rekommenderas dock inte kombination med alkohol.

Läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi

Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi, då dessa tillstånd ökar risken för maligna arytmier (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som sänker kramptröskeln

SSRI kan sänka kramptröskeln. Vid samtidig användning med andra läkemedel som kan sänka kramptröskeln (t.ex. antidepressiva [SSRI], neuroleptika, [tioxantener och butyrofenoner], meflokin, bupropion eller tramadol) rekommenderas försiktighet.

#### Farmakokinetiska interaktioner

Biotransformering av citalopram till desmetylcitalopram medieras av P450-systemets isoenzymer CYP2C19 (ca 38 %), CYP3A4 (ca 31 %) och CYP2D6 (ca 31 %). Citalopram metaboliseras av mer än ett enzym, vilket innebär en lägre risk för hämning av dess biotransformering. Samtidig användning med andra läkemedel har i klinisk praxis låg sannolikhet att uppvisa farmakokinetiska interaktioner.

Mat

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

#### Andra läkemedels effekter på citaloprams farmakokinetik

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

En farmakokinetisk studie med litium och citalopram uppvisade inga farmakokinetiska interaktioner (se även ovan).

Cimetidin

Cimetidin (en stark CYP2D6, 3A4 och 1A2 enzymhämmare) gav måttligt ökade plasmakoncentrationer av citalopram i steady state. Därför rekommenderas att försiktighet iakttas när citalopram ges i kombination med cimetidin. En dosjustering kan krävas.

Samtidig administrering av escitalopram (citaloprams aktiva enantiomer) och 30 mg omeprazol en gång dagligen (en CYP2C19 hämmare) resulterade i måttligt (ungefär 50 %) ökade plasmakoncentrationer av escitalopram. Därmed bör försiktighet iakttas vid samtidig användning av andra CYP2C19 hämmare (t.ex. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) eller cimetidin. Biverkningar ska uppföljas och citalopramdosen minskas vid behov.

Metoprolol

Escitalopram (citaloprams aktiva enantiomer) är en hämmare av enzymet CYP2D6. Försiktighet rekommenderas när citalopram administreras tillsammans med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6-enzymet och som har ett smalt terapeutiskt index, t.ex. flekainid, propafenon och metoprolol (när det används vid hjärtsvikt), eller vissa CNS-verkande läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6, t.ex. antidepressiva såsom desipramin, klomipramin och nortriptylin eller antipsykotika såsom risperidon, tioridazin och haloperidol. Dosjusteringar kan krävas. Samadministrering med metoprolol resulterade i en tvåfaldig ökning av metoprolols

plasmakoncentration men visade ingen statistiskt signifikant ökning i metoprolols effekt på blodtryck och hjärtrytm.

#### Citaloprams effekter på andra läkemedel

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

Citalopram och desmetylcitalopram 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.

Levopromazin, digoxin och karbamazepin

Inga eller endast mycket små förändringar utan klinisk betydelse observerades när citalopram administrerades tillsammans med substrat för CYP1A2 (klozapin och teofyllin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramin och mefenytoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin, risperidon) och CYP3A4 (warfarin, karbamazepin (och dess metabolit karbamazepinepoxid) och triazolam).

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

#### *Desipramin, imipramin*

En farmakokinetisk studie visar att varken citalopram eller imipramins nivåer påverkas, dock ökade nivåerna av desipramin, imipramins primära metabolit. När desipramin ges tillsammans med citalopram har en ökning av desipramins plasmakoncentration observerats. En minskning av desipramindosen kan vara nödvändig.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Publicerade data från gravida kvinnor (mer än 2 500 exponerade utfall) indikerar inte någon risk för missbildande fetot-/neonatal toxicitet. Citalopram ska dock endast användas under graviditet om det anses absolut nödvändigt och efter noggrann risk/nytta-bedömning.

Nyfödda ska observeras om moderns behandling med Sepram fortsätter 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, diarréer, 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 4.4 och 4.8).

#### Amning



Citalopram utsöndras i bröstmjölkl. Det beräknas att det ammande barnet får cirka 5 % av moderns dagliga dos justerad för vikt (i mg/kg). Inga eller enbart mindre händelser har rapporterats hos spädbarn. Den tillgängliga informationen är dock otillräcklig för att bedöma risken för barnet. Försiktighet rekommenderas.

#### 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 har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Psykoaktiva läkemedel kan minska förmågan att bedöma och reagera vid akutsituationer. Patienter ska informeras om dessa effekter och göras uppmärksamma på att deras förmåga att köra bil eller använda maskiner kan påverkas.

#### **4.8 Biverkningar**

Biverkningarna med citalopram är vanligen lindriga och övergående. De är vanligare under de första 1–2 veckorna av behandlingen och brukar avta efter hand.

Biverkningarna har klassificerats enligt MedDRA:s rekommenderade terminologi.

Följande symtom uppvisade ett dos-responssamband: ökad svettning, muntorrhet, insomni, somnolens, diarré, illamående och trötthet.

I tabellen anges biverkningar förknippade med SSRI-läkemedel eller citalopram som har konstaterats minst hos en procent antingen i placebokontrollerade dubbelblinda studier eller efter godkännande för försäljning.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), eller inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass enligt MedDRA	Frekvens	MedDRA:s rekommenderade term
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Hypersensitivitet, anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Inadekvat antidiuretiskt hormon (ADH)-insöndring
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit, viktninskning
	Mindre vanliga	Ökad aptit, viktökning
	Sällsynta	Hyponatremi
	Ingen känd frekvens	Hypokalemi
Psykiska störningar	Vanliga	Agitation, minskad libido, ångest, nervositet, konfusionstillstånd, onormal orgasm (kvinnor), onormala drömmar
	Mindre vanliga	Aggression, depersonalisation, hallucinationer, mani
	Ingen känd frekvens	Panikattacker, bruxism, rastlöshet,

		suicidtankar, suicidalt beteende <sup>1</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Somnolens, insomnia, huvudvärk
	Vanliga	Tremor, parestesier, yrsel, påverkad medvetandegrad
	Mindre vanliga	Synkope
	Sällsynta	Konvulsion grand mal, dyskinesi, smakförändringar
	Ingen känd frekvens	Kramper, serotonergt syndrom, extrapyramidala störningar, akatisi, rörelsestörningar
Ögon	Mindre vanliga	Mydriasis
	Ingen känd frekvens	Synstörningar
Öron och balansorgan	Vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Bradykardi och takykardi
	Ingen känd frekvens	Elektrokardiogram förlängd QT, ventrikulär arytm i inklusive Torsade de Pointes
Blodkärl	Sällsynta	Hemorragia
	Ingen känd frekvens	Ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Gäspning
	Ingen känd frekvens	Epistaxis
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet, illamående
	Vanliga	Diarré, kräkningar, förstoppning
	Ingen känd frekvens	Gastrointestinal hemorragia (inklusive rektal hemorragia)
Lever och gallvägar	Sällsynta	Hepatit
	Ingen känd frekvens	Onormala leverfunktionstester
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Ökad svettning
	Vanliga	Pruritus

	Mindre vanliga	Urtikaria, alopeci, utslag, purpura, fotosensitivitet
	Ingen känd frekvens	Ekkymoser, angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi, artralgi
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Impotens, ejakulationsstörning, utebliven ejakulation
	Mindre vanliga	Menorragi (kvinnor)
	Ingen känd frekvens	Metrorragi, postpartumblödning <sup>2</sup> (kvinnor); Priapism, galaktorré (män)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Utmattning
	Mindre vanliga	Ödem
	Sällsynta	Feber

Antal patienter: citalopram 1346, placebo 545

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

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

Fall med 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).

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

#### *Utsättningsymtom vid avbrytande av behandling*

Avbrytande av citalopram (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningsymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående eller kräkningar, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell instabilitet, irritabilitet och synstörningar är de vanligast rapporterade reaktionerna. I allmänhet är dessa symtom milda till måttliga och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de vara svåra eller ha förlängd duration. Därför rekommenderas ett stegvis utsättande av läkemedlet när behandlingen ska avslutas (se avsnitt 4.2 och 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret

## 4.9 Överdoser

### Toxicitet

Erfarenhet av överdosering med citalopram är begränsad och i många fall är samtidig överdos av andra droger/alkohol inblandad. Dödsfall efter överdosering av enbart citalopram har rapporterats, dock har majoriteten av fallen involverat överdosering av andra läkemedel som använts samtidigt.

### Symtom

Följande symtom har rapporterats vid överdosering av citalopram: kramper, takykardi, somnolens, QT-förlängning, koma, kräkningar, tremor, hypotension, hjärtstillestånd, illamående, serotonergt syndrom, agitation, bradykardi, yrsel, skänkelblock, QRS-förlängning, hypertension, mydriasis, torsades de pointes, sänkt vakenhetsgrad, svettningar, cyanos, hyperventilation och förmaks- och ventrikulärrytmi.

### Behandling

Det finns ingen känd specifik antidot mot citalopram. Behandlingen är symtomatisk och stödjande. Aktivt kol, osmotiskt verkande laxerande medel (så som natriumsulfat) och ventrikelsköljning bör övervägas. Om kraftigt sänkt medvetandegrad föreligger bör patienten intuberas. EKG och vitala funktioner ska övervakas.

Övervakning med EKG rekommenderas för patienter med kronisk hjärtsvikt/bradyarytmi som överdoseras och hos patienter som samtidigt använder andra läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller hos patienter med metaboliska rubbningar (t.ex. nedsatt leverfunktion).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Selektiva serotoninåterupptagshämmare

ATC-kod: N06AB04

### Verkningsmekanism

Biokemiska studier och beteendestudier har visat att citalopram är en potent återupptagshämmare av serotonin (5-HT). Långvarig användning av citalopram orsakar inte utveckling av tolerans för återupptag av 5-HT.

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

Citalopram har ringa affinitet till serotoninreceptorerna 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, dopaminreceptorerna D<sub>1</sub> och D<sub>2</sub> receptorer, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β-adrenoceptorer, histamin H<sub>1</sub> samt muskarina kolinerga receptorer, bensodiazepin- och opioidreceptorer.

Alla huvudmetaboliter av citalopram är selektiva serotoninupptagshämmare, även om deras selektivitet och affinitet är lägre än hos citalopram. Metaboliternas selektivitetsförhållande är dock högre än hos många nyare SSRI-läkemedel. Metaboliterna har ingen effekt på citaloprams antidepressiva effekt som helhet.

### Farmakodynamiska effekter

Reduktion av REM-sömn anses förutsäga antidepressiv effekt. Citalopram undertrycker REM-sömn och ökar djup ortosömn, såsom tricykliska antidepressiva, andra SSRI och MAO-hämmare även gör.

Eftersom citalopram inte binder till opioidreceptorer stärker det den smärtlindrande effekten av vanligt använda opioidanalgetika.

Citalopram nedsätter inte den kognitiva (intellektuella) eller psykomotoriska prestationsförmågan hos människa, och det har inga eller högst mycket milda lugnande egenskaper ensamt eller tillsammans med alkohol.

I en studie på frivilliga minskade en engångsdos av citalopram inte salivutsöndringen. Det hade inte heller någon betydande effekt på kardiovaskulära parametrar i studier på friska frivilliga. Citalopram har ingen effekt på serumnivåerna av tillväxthormon. Liksom andra SSRI-läkemedel kan citalopram sekundärt öka plasmanivåerna av prolaktin med avseende på den stimulerande effekten av serotonin på prolaktin, men detta har ingen klinisk betydelse.

I en dubbelblindad, placebo-kontrollerad EKG-studie hos friska personer, var skillnaden i QTcF (Fridericia-korrigerad) 7,5 (90 % KI 5,9-9,1) msec vid 20 mg daglig dos och 16,7 (90 % KI 15,0-18,4) msec vid 60 mg daglig dos (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 och 4.9).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Citalopram absorberas nästan fullständig och oberoende av födointag ( $T_{max}$  medeltal 3 timmar). Oral biotillgänglighet är ca 80 %.

### Distribution

Distributionsvolymen ( $V_d$ ) $_{\beta}$  är ca 12-17 l/kg. Plasmaproteinbindning är ca 80 % för citalopram och dess huvudmetaboliter.

### Metabolism

Citalopram metaboliseras till aktivt desmetylcitalopram, didemetylcitalopram, citalopram-N-oxid, och till inaktivt deaminerat propionsyraderivat. Alla aktiva metaboliter är också serotoninåterupptagshämmare, dock svagare än modersubstansen. Oförändrat citalopram är den viktigaste delen i plasma.

Koncentrationerna av demetylcitalopram och didemetylcitalopram är vanligen 30–50 % och 5–10 % av citalopramkoncentrationen. Omvandlingen av citalopram till demetylcitalopram medieras av CYP2C19 (cirka 38 %), CYP3A4 (cirka 31 %) och CYP2D6 (cirka 31 %).

### Eliminering

Elimineringshalveringstiden ( $T_{1/2\beta}$ ) är ca 1½ dygn och systemisk plasmaclearance ( $Cl_s$ ) för citalopram är ca 0,3–0,4 l/min och oral plasmaclearance ( $Cl_{oral}$ ) ca 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.

### Linjäritet

Kinetiken är linjär. Jämviktskoncentrationer i plasma nås inom 1–2 veckor. Den genomsnittliga koncentrationen på 300 nmol/l (165–405 nmol/l) uppnås med en daglig dos på 40 mg.

### Äldre patienter (>65 år)

Längre halveringstider (1,5–3,75 dagar) och minskade clearancevärden (0,08–0,3 l/min) har visats hos äldre patienter, på grund av minskad metabolism. Jämviktskoncentrationen låg ungefär två gånger högre hos äldre än hos yngre patienter som behandlades med samma dos.

### 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 (kreatinin clearance <30 ml/min).

### Polymorfism

*In vivo*-studier har visat att kliniskt signifikant polymorfi av spartein/deprisokintyp (CYP2D6) inte förekommer i metabolismen av citalopram. Försiktighet ska iaktas hos patienter som är kända långsamma metaboliserare av CYP2C19. Hos dessa patienter ska en initial daglig dos på 10 mg övervägas (se avsnitt 4.2).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I toxikologiska studier på råttor orsakade citalopram kardiotoxiska effekter, såsom hjärtsvikt, när behandlingen fortsattes med några veckor vid doser med allmäntoxiska effekter. I stället för systemisk exponering /AUC) verkade kardiotoxiciteten korrelera med de maximala plasmakoncentrationerna. De maximala plasmakoncentrationerna på en nivå som inte orsakade kardiotoxiska effekter var 8 gånger högre än de koncentrationer som uppnås vid klinisk användning. Då var AUC-värdena för citalopram 6–7 gånger högre än de värden som kan uppnås vid klinisk användning. Fynden förknippas sannolikt med den framhävda effekten av biogena aminer, dvs. de är en följd av primära farmakologiska effekter och leder till hemodynamiska effekter (minskad kranskärlscirkulation) och ischemi. Den exakta mekanismen för kardiotoxicitet hos råttor är dock okänd. Enligt klinisk erfarenhet av användning av citalopram verkar dessa fynd inte ha någon klinisk betydelse.

Efter långvarig behandling med citalopram har förhöjda fosfolipidkoncentrationer konstaterats hos råttor, bland annat i lungorna, bitesticklarna och levern. Förändringar som konstaterats i bitesticklarna och levern upptäcktes vid användning av motsvarande exponeringar som hos människa. Förändringarna är reversibla efter avslutad behandling. Hos djur har ansamling av fosfolipider (fosfolipidos) upptäckts i samband med användning av flera katjon-amfifila läkemedel. Den kliniska relevansen för människa är okänd.

I en utvecklingstoxikologisk studie på råttor upptäcktes toxiska effekter på embryot (minskad fostervikt och reversibelt försenad förbening) när exponeringen enligt AUC-värde var högre än den som kan uppnås vid klinisk användning. Denna dos orsakade tecken på toxicitet hos honrättan. Ingen ökning i mängden missbildningar observerades. I en pre- och postnatal studie observerades att överlevnad under laktationstiden minskade när exponeringen enligt AUC-värde var högre än den som kan uppnås vid klinisk användning.

Djurstudier har visat att citalopram orsakar avvikelser i spermier, minskning i fertilitets- och dräktighetsindex samt minskar mängden äggceller som fäster i slemhinnan i livmodern vid klart större koncentrationer än de som människor exponeras för.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna:

Majsstärkelse, laktosmonohydrat, kopovidon, glycerol 85 %, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat.

Dragering:

Hypromellos 5, makrogol 400, titandioxid (E171).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Sepram 10 mg, 20 mg ja 40 mg: 5 år

Sepram 30 mg: 3 år

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10 mg 14 tabl. (UPVC/PVdC, aluminiumfolie) blister och 100 tabl. HDPE-burk  
20 mg 28 och 98 tabl. (UPVC/PVdC, aluminiumfolie) blister och 100 tabl. HDPE-burk  
30 mg 28 tabl. (UPVC/PVdC, aluminiumfolie) blister och 100 tabl. HDPE-burk  
40 mg 28 tabl. (UPVC/PVdC, aluminiumfolie) blister och 100 tabl. HDPE-burk

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

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

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danmark

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

Tablett 10 mg: 13378  
Tablett 20 mg: 13379  
Tablett 30 mg: 15871  
Tablett 40 mg: 13380

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

Tablett 10 mg: Datum för det första godkännandet: 18.5.1998  
Datum för den senaste förnyelsen: 29.10.2007  
Tablett 20 mg: Datum för det första godkännandet: 18.5.1998  
Datum för den senaste förnyelsen: 29.10.2007  
Tablett 30 mg: Datum för det första godkännandet: 19.2.2001  
Datum för den senaste förnyelsen: 29.10.2007  
Tablett 40 mg: Datum för det första godkännandet: 18.5.1998  
Datum för den senaste förnyelsen: 29.10.2007

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

12.11.2020