

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Citalopram Vitabalans 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 20 mg sitalopraamia (sitalopraamihydrobromidina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

20 mg: Valkoinen, pyöreä, kupera tabletti, jonka toisella puolella on jakourre ja merkintä ”2”. Halkaisija 8 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Masennuksen hoito. Paniikkihäiriö ja siihen liittyvä julkisten paikkojen pelko. Pakko-oireinen häiriö. Masennuksen uudelleenpuhkeamisen ennaltaehkäisevä hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Masennus

Sitalopraamia otetaan 20 mg kerran vuorokaudessa suun kautta. Yksilöllisen vasteen perusteella annos voidaan nostaa enimmillään 40 mg:aan vuorokaudessa.

Antidepressiivistä vastetta ei pidä odottaa, ennen kuin hoidon aloittamisesta on kulunut vähintään kaksi viikkoa. Hoitoa pitää jatkaa, kunnes potilas on ollut oireeton 4-6 kuukautta.

Paniikkihäiriö

Suosittelava alkuannos on 10 mg 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. Ensimmäiset hoitovaikutukset saavutetaan yleensä 2-4 viikon jälkeen. Täydellinen hoitovasteen saavuttamiseen saattaa mennä jopa 3 kuukautta. Hoitoa saattaa olla tarpeen jatkaa useita kuukausia. Yli 6 kuukautta kestäneistä kliinistä tehoa mittaavista tutkimuksista oleva dokumentaatio ei ole riittävää.

Pakko-oireinen häiriö

Suosittelava alkuannos on 20 mg vuorokaudessa. Yksilöllisen vasteen perusteella annos voidaan nostaa enimmillään 40 mg:aan vuorokaudessa. Ensimmäiset hoitovaikutukset saavutetaan yleensä 2-4 viikon jälkeen ja hoitovaste paranee hoitoa jatkettaessa.

Ennaltaehkäisevä hoito

Hoitoaika on yksilöllinen, yleensä vuoden pituinen. Uusiutumisen välttämiseksi hoidon lopettaminen tulee tapahtua valvotusti.

Iäkkäät potilaat (>65 vuotta)

Masennustilojen hoito

Iäkkäiden potilaiden annos on puolet suositeltavasta vuorokausiannoksesta, esim. 10-20 mg vuorokaudessa. Suositeltu enimmäisannos iäkkäille potilaille on 20 mg vuorokaudessa.

Paniikkihäiriön hoito

Aloitussannos on 10 mg/vrk. Annosta voidaan nostaa viikon kuluttua 20 mg:aan/vrk. Potilaan yksilöllisestä vasteesta riippuen annosta voidaan tarvittaessa suurentaa enintään 40 mg:aan vuorokaudessa. Yli 30 mg:n vuorokausiannoksia tulee määrätä vain huolellisen harkinnan perusteella.

Pediatriset potilaat

Sitalopraamia ei tule 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-Cr alle 30 ml/min, ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Aloitussannostukseksi 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 (katso kohta 5.2) annoksen määrittämisessä on syytä olla erityisen tarkka ja varovainen. Potilasta pitää seurata säännöllisesti.

Potilaat, joiden CYP2C19-metabolia on hidasta

Aloitussannostukseksi suositellaan 10 mg vuorokaudessa kahden ensimmäisen lääkitysviikon ajan, jos potilas on tunnettu hidaskas CYP2C19 entsyymien suhteen. Vasteen mukaan annosta voidaan tarvittaessa suurentaa enimmäisannokseen 20 mg:aan vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

SSRI-lääkityksen lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet

Käyttöä ei tulisi lopettaa äkillisesti. Kun sitalopraamihoito lopetetaan, annosta tulisi vieroitusoireiden riskin vähentämiseksi pienentää asteittain vähintään 1-2 viikon aikana (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.8). 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.

Annostuksesta riippuen, potilaalle tulee määrätä sopiva vahvuus.

Antotapa

Sitalopraami -tabletit otetaan suun kautta kerran päivässä, joko aamulla tai illalla. Tabletit otetaan nesteen kanssa joko ilman aterialta tai aterian yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

MAO:n estäjät (monoamiinioksidaasin estäjät): Osassa tapauksista esiintyi serotoniinioireyhtymää muistuttavia oireita.

Sitalopraamia ei tule antaa potilaille, jotka saavat monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjiä, mukaan lukien selegiliini, jonka annokset ylittävät 10 mg vuorokaudessa.

Sitalopraamihoitoa ei voida aloittaa ennen kuin kaksi viikkoa on kulunut irreversiibelin MAO:n estäjän käytön lopettamisesta, tai ennen kuin reversiibelin MAO:n estäjän käytön lopettamisesta on kulunut sen valmisteyhteenvedossa ilmoitettu aika. MAO:n estäjähoitoa ei tule aloittaa, ennen kuin sitalopraamihoidon lopettamisesta on kulunut viikko (ks. kohta 4.5).

Sitalopraami on vasta-aiheista yhdistelmänä linetsolidin kanssa, ellei potilaan tilan ja verenpaineen tarkka seuranta ole mahdollista (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-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa (katso kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Iäkkäiden potilaiden ja munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoito, ks kohta 4.2.

Pediatriset potilaat

Sitalopraamia ei tule 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

Osalla paniikkihäiriötä sairastavista potilaista saattaa esiintyä masennuslääkehoidon alussa ahdistuneisuusoireiden voimistumista. Tämä paradoksinen reaktio häviää yleensä kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Pieni aloitusannos vähentää paradoksinen ahdistuksen todennäköisyyttä (ks. kohta 4.2).

Hyponatremia

Hyponatremiaa, mahdollisesti antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymän (SIADH) seurauksena, on raportoitu harvinaisena haittavaikutuksena SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä ja se korjaantuu yleensä hoidon lopettamisen jälkeen. Riski saattaa olla erityisen suuri iäkkäillä naispotilailla.

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 merkitsevää 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 psykiatrisiin käyttöaiheisiin, mihin sitalopraamia 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-/SNRI-lääkkeiden käyttöön on liittynyt akatisiaa, jolle on ominaista epämiellyttävänä tai huolestuttavana koettu levottomuus ja tarve liikehtiä, sekä siihen liittyen kyvyttömyys istua tai seistä paikallaan. Näiden oireiden ilmaantuminen on todennäköisintä muutamien ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Annoksen suurentamisella voi olla näitä oireita pahentava vaikutus.

Mania

Potilaiden, joilla on maanis-depressiivinen sairaus, tila voi kääntyä maanisuudeksi. Sitalopraamihoito on lopetettava, jos potilas siirtyy maaniseen vaiheeseen.

Kouristuskohtaukset

Masennuslääkkeiden käyttöön liittyy kouristuskohtausten mahdollinen riski. Sitalopraamihoito tulee lopettaa, jos potilaalla ilmaantuu kouristuskohtauksia. Sitalopraamia ei tule antaa potilaille, joiden epilepsia ei ole hallinnassa, ja potilaita, joiden epilepsia on hallinnassa, tulee seurata huolellisesti. Sitalopraamihoito tulee lopettaa, jos kohtauksia alkaa esiintyä useammin.

Diabetes

SSRI-lääkitys voi muuttaa diabetespotilaiden glukoositasapainoa. Insuliinin ja/tai peroraalisen diabeteslääkityksen annosta voi olla tarpeen muuttaa.

Serotoniinioireyhtymä

Harvinaisena SSRI-lääkityksen haittavaikutuksena on ilmennyt serotoniinioireyhtymää. Yhdessä esiintyessään kiihtymys, vapina, lihaskouristukset ja kuume saattavat merkitä serotoniinioireyhtymää. Tällöin sitalopraamihoito on keskeytettävä välittömästi ja on aloitettava oireenmukainen hoito.

Serotonergiset lääkkeet

Sitalopraamia ei saa käyttää samanaikaisesti serotonergisesti vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, joita ovat mm. sumatriptaani tai muut triptaanit, tramadoli, buprenorfiini, oksitriptaani ja tryptofaani.

Verenvuoto

Koska SSRI-lääkityksen yhteydessä on raportoitu esiintyneen pidentyneitä vuotoaikoja ja/tai verenvuotohäiriöitä, kuten ekkymoosia, gynekologista verenvuotoa, ruuansulatuskanavan vuotoa ja muita ihon ja limakalvojen verenvuotoja (ks. kohta 4.8), SSRI-lääkitystä on määrättävä varoen erityisesti, jos potilas käyttää samanaikaisesti trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkkeitä tai muita lääkkeitä, jotka voivat lisätä verenvuodon riskiä, tai jos potilaalla on aikaisemmin ollut verenvuotohäiriöitä (ks. kohta 4.5).

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) voivat suurentaa synnytyksenjälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6, 4.8).

ECT (sähköhoito)

SSRI-lääkkeiden ja sähköhoidon samanaikaisesta antamisesta on vain vähän kliinistä kokemusta, joten varovaisuutta tulee noudattaa.

Mäkikuisma

Haittavaikutukset voivat olla yleisempiä, kun sitalopraamia käytetään samanaikaisesti mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5). Siksi sitalopraamia ja mäkikuismavalmisteita ei tule antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

SSRI-lääkityksen lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet

Hoidon loputtua ilmaantuvat oireet ovat yleisiä, erityisesti jos hoito on loppunut äkillisesti (ks. kohta 4.8). Sitalopraamilla tehdyssä sairauden uusiutumisen estoa selvittäneessä kliinisessä tutkimuksessa haittavaikutuksia havaittiin 40 %:lla potilaista aktiivisen hoidon lopettamisen jälkeen verrattuna 20 %:iin potilaista, jotka jatkoivat sitalopraamihoitoa.

Lopettamisoireiden ilmaantumisen riski on riippuvainen useista tekijöistä, kuten lääkehoidon kestosta, käytetystä annoksesta, ja annoksen pienentämisen nopeudesta. Heitehuimaus, aistitoimintojen häiriöt (kuten parestesia ja sähköiskumaiset tuntemukset), unihäiriöt (kuten unettomuus ja intensiivinen unien näkeminen), agitaatio, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, palpitaatiot, tunne-elämän epävakaus, ärtyneisyys ja näköhäiriöt ovat useimmiten raportoituja vaikutuksia. Yleensä nämä oireet ovat lieviä tai keskivaikeita, mutta joillakin jopa vaikeita.

Oireet ilmaantuvat yleensä muutaman päivän kuluessa hoidon keskeyttämisestä, mutta niitä on raportoitu esiintyneen erittäin harvinaisina silloinkin kun yksi annos on jäänyt ottamatta.

Yleensä nämä oireet väistyvät itsestään kahden viikon kuluessa. Joillakin potilailla oireet voivat kuitenkin kestää pitkään (2 - 3 kk tai pidempään). Sitalopraamin annosta onkin pienennettävä kunkin potilaan tarpeen mukaisesti asteittain useiden viikkojen tai kuukausien aikana (ks. ”SSRI-lääkityksen lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet”, kohta 4.2).

Psykoosi

Masentuneiden psykoosipotilaiden hoitaminen sitalopraamilla voi lisätä psykoosin oireita.

QT-ajan pidentyminen

Sitalopraami aiheuttaa annos-riippuvaisesti 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 (katso 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 sitalopraami-lääkitys lopettaa ja tehdä EKG- tutkimus.

Ahdaskulmaglaukooma

SSRI-lääkkeet, myös sitalopraami, voivat vaikuttaa silmän mustuaisen kokoon ja aiheuttaa mydriaasia. Tämä mustuaisia laajentava vaikutus saattaa lisätä kammiokulmanahntautumista, 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.

Seksuaalinen toimintahäiriö

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

Muut varoitukset ja varotoimet

Sitalopraamia tulee määrätä pienimmällä mahdollisella vaikuttavalla annoksella yliannostuksen riskin välttämiseksi.

Hoidon alussa mahdollisesti esiintyvää unettomuutta ja levottomuutta voidaan lievittää muuttamalla lääkkeen annosta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Farmakodynamiikan tasolla on raportoitu serotoniinireyhtymätapauksia, jotka liittyvät sitalopraamin ja moklobemidin ja buspironin käyttöön.

Vasta-aiheet yhdistelmät

QT-ajan pidentyminen

Farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia tutkimuksia sitalopraamin ja muiden QT-aikaa pidentävien lääkeaineiden välillä ei ole tehty. Additiivista vaikutusta sitalopraamin ja niiden välillä ei voida poissulkea. Sen vuoksi sitalopraamin yhtäaikainen käyttö lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa, kuten ryhmän IA ja III rytmihäiriölääkkeet, psykoosilääkkeet (esim. fenotiatsiinin johdannaiset, pimotsidi, haloperidoli), trisykliset masennuslääkkeet, tietyt mikrobilääkkeet (esim. sparfloksasiini, moksifloksasiini, erytromysiini IV, pentamidiini, malarialääkkeistä erityisesti halofantriini), eräät antihistamiinit (astemitsoli, mitsolastiini), jne., on vasta-aiheista.

MAO:n estäjät

Sitalopraamin ja MAO:n estäjien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten serotoniinireyhtymän (ks. kohta 4.3).

Vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita reaktioita on raportoitu, kun potilaat ovat käyttäneet SSRI-lääkkeitä yhdistelmänä monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) kanssa, myös irreversiibeliä MAO:n estäjää selegiliiniä ja reversiibejä MAO:n estäjiä linetsolidia (epäselektiivinen) ja moklobemidiä (selektiivinen tyyppi A), sekä potilailla, jotka ovat äskettäin lopettaneet SSRI-lääkkeen käytön ja heille on aloitettu hoito MAO:n estäjällä.

Osassa tapauksista esiintyi serotoniinireyhtymää muistuttavia piirteitä. Vaikuttavan aineen ja MAO:n estäjän välisen vuorovaikutuksen oireita ovat: agitaatio, vapina, myoklonia ja hypertermia.

Jos tila saa kehittyä ilman hoitoa, voivat seurauksena olla kuolema johtuen rhabdomyolysista, kuumeesta ja akuutista monielinvauriosta, deliriumista ja koomasta (ks. kohta 4.3).

Pimotsidi

Kerta-annoksen 2 mg pimotsidia samanaikainen antaminen raseemista sitalopraamia 40 mg/vrk 11 päivän ajan saaneille tutkimuspotilaille aiheutti pimotsidin AUC- ja C_{max} -arvon suurenemisen, mutta tätä ei havaittu yhdenmukaisesti koko tutkimuksessa. Pimotsidin ja sitalopraamin samanaikainen antaminen johti QTc-ajan pitenemiseen keskimäärin noin 10 millisekunnilla. Sitalopraamin ja pimotsidin samanaikainen anto on vasta-aiheista pienillä pimotsidiannoksilla havaitun yhteisvaikutuksen vuoksi.

Yhdistelmät, joiden käytössä on oltava varovainen

Selegiliini (selektiivinen MAO-B:n estäjä)

Farmakokineettisiä/farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia tutkivassa tutkimuksessa, jossa annettiin samanaikaisesti sitalopraamia (20 mg vuorokaudessa) ja selegiliiniä (10 mg vuorokaudessa) (selektiivinen MAO-B:n estäjä), ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. Sitalopraamin ja selegiliinin samanaikainen käyttö (annos yli 10 mg vuorokaudessa) on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Serotonergisesti vaikuttavat lääkkeet

Litium ja tryptofaani

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, kun sitalopraamia on annettu yhdessä litiumin kanssa. Kuitenkin vaikutuksen voimistumista on ilmoitettu SSRI-valmisteiden ja litiumin ja tryptofaanin samanaikaisen käytön yhteydessä ja siksi varovaisuutta on noudatettava, kun sitalopraamia käytetään samanaikaisesti näiden aineiden kanssa. Litiumarvojen rutiiniseurantaa tulee jatkaa normaalisti.

Serotonergisesti vaikuttavien lääkevalmisteiden (esim. tramadolin, buprenorfiinin, sumatriptaenin ja muiden triptaanien, oksitriptaanin ja tryptofaanin samanaikainen anto saattaa johtaa 5-HT-reseptoreihin liittyvien vaikutusten voimistumiseen. Ennen kuin tietoa on saatavilla enemmän, sitalopraamin ja 5-HT-agonistien, kuten sumatriptaanin ja muiden triptaanien, samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Mäkikuisma

SSRI-lääkkeiden ja mäkikuismayrttivalmisteiden (*Hypericum perforatum*) välillä voi esiintyä dynaamisia yhteisvaikutuksia, jotka johtavat häirtävaikutusten lisääntymiseen (ks. kohta 4.4). Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

Verenvuoto

Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, jotka saavat samanaikaisesti antikoagulantteja (kuten varfariinia), verihiiutaleiden toimintaan vaikuttavia lääkkeitä kuten tulehduskipulääkkeitä, asetyylisalisyylihappoa, dipyridamolia, tiklopidiiniä tai joitakin muita verenvuotoriskiä mahdollisesti suurentavia lääkkeitä (kuten esimerkiksi tiettyjä epätyypillisiä psykoosilääkkeitä, fenotiatsiineja tai trisyklisiä masennuslääkkeitä) (ks. kohta 4.4).

ECT (Sähköhoito)

Sähköhoidon (ECT) ja sitalopraamin samanaikaiseen käyttöön liittyvistä riskeistä tai hyödyistä ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Sitalopraamilla ja alkoholilla ei ole havaittu olevan farmakodynaamisia eikä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Alkoholin käyttöä ei kuitenkaan suositella sitalopraamilääkityksen aikana.

Hypokalemiaa/hypomagnesemiaa aiheuttavat lääkkeet

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

Kouristuskynnystä alentavat lääkkeet

SSRI-lääkkeet voivat alentaa kouristuskynnystä. Varovaisuutta suositellaan, kun samanaikaisesti käytetään muita kouristuskynnystä mahdollisesti alentavia lääkevalmisteita (esim. masennuslääkkeet (trisykliset, SSRI:t), neuroleptit (fenotiatsiinit, tioksanteenit ja butyrofenonit), meflokiini, bupropioni ja tramadoli).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Sitalopraamin biotransformaatio demetyylisitalopraamiksi tapahtuu sytokromi P450 –järjestelmän isoentsyymien CYP2C19 (noin 38%), CYP3A4 (noin 31 %) ja CYP2D6 (noin 31 %) välityksellä. Koska sitalopraami metaboloituu useamman kuin yhden CYP-isoentsyymin välityksellä, sen biotransformaation estyminen on epätodennäköisempää, koska toinen entsyymi voi korvata estyneen entsyymien. Sitalopraamin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaisessa kliinisessä käytössä farmakokineettisten yhteisvaikutusten todennäköisyys on siksi hyvin pieni.

Ruoka

Ruoan ei ole raportoitu vaikuttavan sitalopraamin imeytymiseen tai muihin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

Muiden lääkeaineiden vaikutus sitalopraamin farmakokineetiikkaan

Ketokonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä) samanaikainen käyttö ei muuttanut sitalopraamin farmakokineetiikkaa.

Litiumilla ja sitalopraamilla tehdyssä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa ei todettu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (ks. myös edellä).

Simetidiini

Simetidiini, tunnettu entsyymien estäjä, lisäsi keskimääräistä vakaan tilan sitalopraamipitoisuutta kohtalaisesti. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun sitalopraamia suurina annoksina käytetään yhdessä suurien simetidiini-annosten kanssa.

Essitalopraamin (sitalopraamin aktiivinen enantiomeeri) samanaikainen käyttö kerran vuorokaudessa otettavien 30 mg:n omepratsoliannosten (CYP2C19:n estäjä) kanssa johti plasman essitalopraamipitoisuuksien kohtalaiseen (noin 50 %) suurenemiseen. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos lääkettä käytetään samanaikaisesti CYP2C19-entsyymien estäjien (esim. omepratsoli, esomepratsoli, flukonatsoli, fluvoksamiini, lansopratsoli, tiklopidiini) tai simetidiinin kanssa. Sitalopraamin annostusta täytyy mahdollisesti vähentää lääkkeiden samanaikaisen käytön haittavaikutusten seurannan perusteella (ks. kohta 4.4).

Metoprololi

Essitalopraami (sitalopraamin aktiivinen enantiomeeri) on CYP2D6-entsyymien estäjä. Essitalopraamin käytössä suositellaan varovaisuutta, jos samanaikaisesti käytettävä lääkevalmiste metaboloituu pääasiassa tämän entsyymien kautta ja jos sen terapeuttinen indeksi on kapea, kuten flekainidilla, propafenonilla ja metoprololilla (sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettynä) tai samanaikaisesti käytetty lääke on jokin keskushermostoon vaikuttava lääkevalmiste, joka metaboloituu pääasiassa CYP2D6-entsyymien välityksellä, kuten masennuslääkkeet esim. desipramiini, klomipramiini ja nortriptyliini tai psykoosilääkkeet, kuten esim. risperidoni, tioridatsiini ja haloperidoli. Annostusta saattaa olla syytä muuttaa. Metoprololin samanaikainen käyttö kaksinkertaisti plasman metoprololipitoisuuden, mutta ei merkittävästi lisännyt metoprololin vaikutusta verenpaineeseen ja sydämen rytmiin.

Sitalopraamin vaikutukset muihin lääkkeisiin

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

Sitalopraamilla ja demetyylisitalopraamilla on merkityksetön estävä vaikutus CYP2C9-, CYP2E1- ja CYP3A4-entsyymeihin ja ne estävät vain heikosti CYP1A2- ja CYP2C19-entsyymejä verrattuna muihin SSRI-lääkkeisiin, joiden on todettu olevan merkittäviä estäjiä.

Levomepromatsiini, digoksiini, karbamatsepiini

Käytettäessä sitalopraamia yhdessä CYP1A2-substraattien (klotsapiini ja teofylliini), CYP2C9:n (varfariini), CYP2C19:n (imipramiini ja mefenytoliini), CYP2D6 (sparteiini, imipramiini, amitriptyliini, risperidoni) ja CYP3A4:n (varfariini, karbamatsepiini (ja sen metaboliitti karbamatsepiiniepoksidi) ja triatsolaami) kanssa ei havaittu muutoksia tai havaittiin vain erittäin vähäisiä tuloksia, jotka ovat kliinisesti merkityksettömiä.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu sitalopraamin ja levomepromatsiinin, digoksiinin (mikä viittaa siihen, ettei sitalopraami indusoi tai estä P-glykoproteiinia) eikä karbamatsepiinin ja sen metaboliitin karbamatsepiiniepoksidin välillä.

Desipramiini, imipramiini

Farmakokineettisessä tutkimuksessa ei todettu sitalopraami- eikä imipramiinipitoisuuksien muutoksia, vaikka desipramiinin (imipramiinin päämetaboliitti) pitoisuudet suurensivat. Plasman desipramiinipitoisuuden suurenemista on havaittu annettaessa desipramiinia samanaikaisesti sitalopraamin kanssa. Desipramiiniannoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Julkaistut tiedot (yli 2500 altistuneesta raskaudesta) eivät viittaa sitalopraamin epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Sitalopraamia ei tule kuitenkaan käyttää raskauden aikana, ellei se ole selkeästi välttämätöntä ja vain huolellisen riski/hyötyarvioinnin jälkeen.

Vastasyntyneitä tulee seurata, jos äidin sitalopraamilääkitys on jatkunut raskauden loppupuolelle, erityisesti, jos sitalopraamia on käytetty raskauden viimeisen kolmanneksen ajan. Lääkityksen äkillistä lopettamista tulee välttää.

Seuraavia oireita on esiintynyt SSRI/SNRI-lääkitystä raskauden loppuvaiheessa käyttäneiden äitien vastasyntyneillä lapsilla: hengityslama, syanoosi, apnea, kouristukset, kehonlämmön vaihtelut, syöntivaikeudet, oksentelu, hypoglykemia, hypertonia, hyperrefleksia, vapina, värinä, ärtyvyys, velttous, jatkuva itku, uneliaisuus tai univaikeudet. Oireet voivat johtua joko serotonergisistä vaikutuksista tai lääkkeen saannin loppumisesta. Oireet ilmaantuvat yleensä heti tai myöhemmin (24 tuntia synnytyksestä).

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:en käyttöön, erityisesti raskauden loppuaikana, 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 synnytyksenjälkeisen verenvuodon riskiä (alle kaksinkertaisesti) (ks. kohdat 4.4, 4.8).

Imetys

Sitalopraami erittyy rintamaitoon. Imetetyn lapsen arvioidaan saavan noin 5 % äidin painoon suhteutetusta vuorokausiannoksesta (mg/kg). Imeväisikäisillä ei ole havaittu haittavaikutuksia tai havaitut haittavaikutukset ovat olleet vähäisiä. Olemassa olevat tiedot ovat kuitenkin riittämättömiä lapselle aiheuttavan vaaran arvioimiseksi. Varovaisuutta suositellaan.

Miesten fertiilitetti

Eläinkokeissa on osoitettu, että sitalopraami saattaa vaikuttaa siittöiden laatuun (katso kohta 5.3). Tapausselostukset joitakin SSRI-lääkkeitä käyttäneistä ihmisistä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöihin on palauttava. Tähän mennessä vaikutusta ihmisen fertiilitettiin ei ole havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Citalopram Vitabalansilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Psykoaktiiviset lääkeaineet saattavat huonontaa arviointikykyä ja reaktionopeutta hätätilanteissa. Potilaille on kerrottava näistä vaikutuksista, ja heitä on varoitettava ajokyvyn ja koneiden käyttökyvyn mahdollisesta huonontumisesta.

4.8 Haittavaikutukset

Sitalopraamin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai ohimeneviä. Niitä esiintyy yleisimmin ensimmäisen ja toisen hoitoviikon aikana ja ne lievittyvät masennustilan lievittyessä.

Annosvasteinen reaktio havaittiin seuraavien haittavaikutusten osalta: lisääntynyt hikoilu, suun kuivuminen, unettomuus, uneliaisuus, ripuli, pahoinvointi ja väsymys.

Taulukossa esitetään SSRI-lääkkeisiin ja/tai sitalopraamiin liittyvät haittavaikutukset, joita esiintyy joko ≥ 1 %:lla kaksoissokkoitettujen lumekontrolloitujen tutkimusten potilailta tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen ja ne on esitetty MedDRA:n mukaisesti.

Esiintymistiheydet on määritelty 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 arviointiin)

MedDRA:n elinjärjestelmäluokka	<u>Esiintymistiheys</u>	<u>MedDRA:n suosittelema termi</u>
Veri ja imukudos	Tuntematon	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yliherkkyys, anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Tuntematon	Antidiureettisen hormonin (ADH) erityshäiriö
Aineenvaihdunta ja ravitus	Yleiset	Ruokahaluttomuus, painon aleneminen
	Melko harvinaiset	Ruokahalun lisääntyminen, painon nousu
	Harvinaiset	Hyponatremia (katso kohta 4.4)
	Tuntematon	Hypokalemia
Psykkiset häiriöt	Yleiset	Agitaatio, libidon heikkeneminen, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, sekavuus, orgasmivaikkeudet (naiset), poikkeavat unet
	Melko harvinaiset	Aggressio, depersonalisaatio, aistiharhat, mania
	Tuntematon	Paniikkikohtaus, bruksismi, levottomuus, itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytyminen ¹
Hermosto	Hyvin yleiset	Uneliaisuus, unettomuus, päänsärky
	Yleiset	Vapina, parestesia, huimaus, tarkkaavaisuushäiriö
	Melko harvinaiset	Pyörtyminen
	Harvinaiset	Grand mal -kohtaukset, dyskinesia, makuaistin häiriö
	Tuntematon	Kouristukset, serotoniini-ireyhtymä, 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 kudus	Hyvin yleiset	Hikoilun lisääntyminen
	Yleiset	Kutina
	Melko harvinaiset	Urtikaria, alopekia, ihottuma, purppura, valoherkkyysoireet
	Tuntematon	Mustelma, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Myalgia, artralgia
Munuaiset ja virtsatie	Melko harvinaiset	Virtsauampi
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Impotenssi, ejakulaatiohäiriöt, puuttuva siemensyöksy
	Melko harvinaiset	Naiset: Menorragia
	Tuntematon	Naiset: Metrorragia, synnytyksenjälkeinen verenvuoto ² Miehet: Priapismi, galaktorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Uupumus
	Melko harvinaiset	Edeema
	Harvinaiset	Kuume

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

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

Luunmurtumat

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

QT-ajan pidentyminen

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 (katso kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ja 5.1).

Hoidon lopettamisen yhteydessä ilmenevät vieroitusoireet

Sitalopraami-lääkityksen lopettaminen (etenkin äkillinen) aiheuttaa usein vieroitusoireita. Yleisimmin raportoituja oireita ovat huimaus, aistihäiriöt (mm. parestesia ja sähköiskua muistuttavat tuntemukset), unihäiriöt (mm. unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, palpitaatiot, tunne-elämän epävakaus, ärtyneisyys ja näköhäiriöt. Yleensä nämä oireet ovat lieviä tai keskivaikeita ja rajoittuvat itsestään, mutta joillakin potilailla ne voivat olla vaikeita ja/tai pitkittyä. Tämän vuoksi suositellaan, että kun sitalopraamihoidon ei enää tarvita, lääkitys lopetetaan pienentämällä annostusta vähitellen (ks. kohdat 4.2 Annostus ja antotapa ja 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Toksisuus

Sitalopraamiyliannostuksesta on vähän kattavaa kliinistä tietoa, ja yliannostukseen liittyy monissa tapauksissa muiden lääkkeiden/alkoholin samanaikainen yliannostus. Kuolemaan johtaneita sitalopraamiyliannostustapauksia on raportoitu sitalopraamilla yksinään, mutta suurimpaan osaan kuolemaan johtaneista tapauksista on liittynyt muiden samanaikaisesti otettujen lääkkeiden yliannos.

Oireet

Raportoitujen sitalopraamiyliannosten yhteydessä on havaittu seuraavia oireita: kouristuksia, takykardiaa, uneliaisuutta, QT-ajan pitenemistä, kooma, oksentelua, vapinaa, hypotensio, pyörtyminen, sydänpysähdys, pahoinvointi, serotoniinioireilyhtymä, agitaatio, bradykardia, heitehuimaus, haarakatkos, QRS-ajan piteneminen, hypertensio, mydriaasi, kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes), tokkuraisuus, hikoilu, syanoosi, hyperventilaatio, eteis- ja kammioperäiset rytmihäiriöt.

Hoito

Sitalopraamille ei ole erityistä vasta-ainetta. Hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Lääkehiilen ja osmoottisesti vaikuttavan laksatiivin (esim. natriumsulfaatin) antamista sekä mahahuuhtelua on harkittava. Jos tajunnantaso on alentunut, 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 suositeltavaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät

ATC-koodi: N06AB04

Sitalopraami on masennuslääke, jolla on voimakas ja selektiivinen 5-hydroksitryptamiinin (5-HT, serotoniini) takaisinottoa estävä vaikutus.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Toleranssia sitalopraamin 5-HT-takaisinottoa estävälle vaikutukselle ei kehity pitkäaikaishoidon aikana. Antidepressiivinen vaikutus liittyy todennäköisesti serotoniinin takaisinoton spesifiseen estoon aivojen hermosoluissa.

Sitalopraami ei juurikaan vaikuta noradrenaliinin, dopamiinin ja gammaaminovoihapon neuronaaliseen takaisinottoon. Sitalopraamin affiniteetti kolinergisiin, histaminergisiin ja useisiin eri adrenergisiin, serotonergisiin ja dopaminergisiin reseptoreihin on vähäinen tai olematon.

Sitalopraami on bisyklinen isobentsofuraanijohdannainen, joka ei ole kemiallisesti sukua trisyklisille ja tetrasyklisille masennuslääkkeille eikä muillekaan saatavilla oleville masennuslääkkeille. Sitalopraamin päämetaboliitit ovat myös selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä, joskin heikompia. Näillä metaboliiteilla ei ole ilmoitettu olevan merkitystä lääkkeen antidepressiivisen kokonaisvaikutuksen kannalta.

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 (katso kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 and 4.9).

5.2 Farmakokinetiikka

Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet

Imeytyminen

Sitalopraami imeytyy nopeasti suun kautta annettuna: huippupitoisuus plasmassa saavutetaan keskimäärin 4 (1-7) tunnin kuluttua. Ruuan nauttiminen ei vaikuta imeytymiseen. Suun kautta otetun annoksen biologinen hyötyosuus on noin 80 %.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on 12-17 l/kg. Alle 80 % sitalopraamista ja sen metaboliiteista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Sitalopraami metaboloituu demetyylisitalopraamiksi, didemetyylisitalopraamiksi, sitalopraami-N-oksidiksi ja deaminoiduksi propionihappojohdannaiseksi. Propionihappojohdannainen on farmakologisesti inaktiivinen. Demetyylisitalopraami, didemetyylisitalopraami ja sitalopraami-N-oksidi ovat selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä, vaikkakin alkuperäistä yhdistettä heikompia.

Pääasiallinen metaboloiva entsyymi on CYP2C19. CYP3A4:n ja CYP2D6:n myötävaikutus on mahdollinen.

Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on noin 36 tuntia (28-42 tuntia). Systeemisen annon jälkeen plasmapuhdistuma on noin 0,3-0,4 l/min ja oraalisen annon jälkeen noin 0,4 l/min. Sitalopraami eliminoiduu pääasiallisesti (85 %) maksan kautta, mutta osittain (15 %) myös munuaisten kautta. Sitalopraamiannoksen kokonaismäärästä 12-23 % eliminoiduu muuttumattomana virtsan kautta. Maksan osuus kokonaispuhdistumasta on noin 0,3 l/min ja munuaisten 0,05-0,08 l/min.

Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 1-2 viikossa. Plasman vakaan tilan sitalopraamipitoisuuden ja käytetyn annoksen suuruuden on osoitettu olevan lineaarisessa suhteessa toisiinsa. Käytettäessä 40 mg:n vuorokausiannosta keskimääräinen pitoisuus plasmassa on noin 300 nmol/l. Plasman sitalopraamipitoisuudella ja hoitovasteella tai haittavaikutuksilla ei ole selvää yhteyttä.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat (>65 vuotta)

Iäkkäillä potilailla on havaittu hidastuneen metabolian seurauksena tavallista pidempiä puoliintumisaikoja plasmassa sekä tavallista pienempiä puhdistuma-arvoja. Iäkkäillä potilailla systeeminen altistus AUC on noin 50 % korkeampi kuin nuorilla, terveillä vapaaehtoisilla (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Sitalopraami eliminoiduu hitaammin potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Sitalopraamin puoliintumisaika plasmassa on noin kaksi kertaa pidempi ja vakaan tilan pitoisuus plasmassa noin kaksi kertaa suurempi kuin potilailla, joiden maksan toiminta on normaali.

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikkea munuaisten toimintahäiriö, sitalopraami eliminoiduu hitaammin. Pidempää puoliintumisaikaa ja lievää kohonnuttua altistumista sitalopraamille on havaittu, mutta niillä ei ole suurta vaikutusta sitalopraamin farmakokinetiikkaan. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole tietoa.

Polymorfismi

Niillä henkilöillä, joilla on heikko CYP2C19-metabolia, on havaittu kaksinkertaisia essitalopraamin pitoisuuksia plasmassa, verrattuna voimakkaasti CYP2C19:ää metaboloiviin henkilöihin. CYP2D6:a heikosti metaboloivilla henkilöillä ei ole havaittu oleellisia muutoksia altistuksessa (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Annettaessa toistuvasti rotille havaittiin useissa elimissä fosfolipidoosia. Vaikutus korjaantui kun anto lopetettiin. Fosfolipidien kumuloitumista on havaittu pitkäaikaisissa eläintutkimuksissa useilla kationiamfofiilillä lääkkeillä. Näiden tulosten kliininen merkitys on epäselvä.

Rotalla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa on todettu luuston epämuodostumia jälkeläisissä, mutta ei epämuodostumien yleistymistä. Nämä vaikutukset saattavat liittyä farmakologiseen aktiivisuuteen tai voivat olla emotoksisuuden seurausta. Peri- ja postnataalitutkimuksissa on todettu poikasten lisääntyntä kuolleisuutta imetysvaiheessa. Ihmisille mahdollisesti koituvaa riskiä ei tunneta.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Mannitoli (E421)
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti
Polydeksstroosi
Hypromelloosi
Titaanidioksidi
Makrogoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

20mg: 10, 14, 20, 30, 60 tai 100 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/PVdC/Al).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
SUOMI
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20 mg: 28206

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.4.2011/19.11.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2023-03-20

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Citalopram Vitabalans 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 20 mg citalopram (som hydrobromid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

20 mg: Vit, rund, convex tablett med brytskåra och märkning ”2” på ena sidan. Diametern 8 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Depression

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

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

Paniksyndrom

En peroral singeldos på 10 mg rekommenderas under första veckan, innan dosen ökas till 20 mg dagligen. Dosen kan ökas till maximalt 40 mg dagligen beroende på patientens individuella svar.

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

Tvångssyndrom

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

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

Profylax

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

Äldre patienter (>65 år)

Behandling av egentlig depression

För äldre patienter bör dosen sänkas till hälften av den rekommenderade dosen, dvs 10-20 mg dagligen. Den rekommenderade maximala dosen för äldre är 20 mg dagligen.

Behandling av paniksyndrom

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

Pediatrik population

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Patienterna ska övervakas noggrant kliniskt.

Långsamma metaboliserare avseende CYP2C19

För patienter som visat sig vara långsamma metaboliserare med avseende på CYP2C19 rekommenderas en startdos på 10 mg dagligen under de första två veckorna av behandling. Dosen kan ökas till maximalt 20 mg dagligen beroende på patientens individuella svar, (se avsnitt 5.2).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandlingen med SSRI

Hastigt avbrytande bör undvikas. Då behandling med citalopram skall avbrytas, bör dosen minskas gradvis över en period av minst en till två veckor för att minska risken för utsättningssymtom (se avsnitt 4.4. samt avsnitt 4.8). Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas.

Därefter kan dosen åter minskas, i en mer gradvis takt.

För de olika doseringarna bör lämplig styrka förskrivas.

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

MAO-hämmare (monoaminoxidashämmare): Några fall har uppvisat karaktäristika påminnande om serotonergt syndrom.

Citalopram ska inte ges till patienter som använder monoaminoxidas-hämmare (MAO-hämmare) inklusive selegilin, i dagsdoser som överstiger 10 mg per dag.

Citalopram ska inte ges förrän 14 dagar efter avbruten behandling med en irreversibel MAO-hämmare, eller efter den tid som anges för reversibla MAO-hämmare och som finns beskriven i förskrivarinformationen för MAO-hämmaren. Behandlingen med MAO-hämmare bör inte inledas förrän 7 dagar efter avbruten behandling med citalopram (se avsnitt 4.5).

Citalopram är kontraindicerat i kombination med linezolid om det inte finns möjlighet för noggrann övervakning av blodtryck (se avsnitt 4.5).

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

Citalopram är kontraindicerat tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Pediatrik population

Citalopram ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient under 18 år, skall patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom.

Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Paradoxal ångest

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

Hyponatremi

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

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

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

Andra psykiska tillstånd för vilka citalopram förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som 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, 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/suicid tankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Akatisi/psykomotorisk rastlöshet

Behandling med SSRI/SNRI-läkemedel har associerats med utveckling av akatisi som karaktäriserats av en känsla av rastlöshet och psykomotorisk oro, såsom oförmåga att ens sitta eller stå still. Det uppträder företrädesvis inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

Mani

Hos patienter med manodepressiv sjukdom kan en förskjutning ske mot en manisk fas. Citalopram skall sättas ut vid maniska symptom.

Kramper

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

Diabetes

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

Serotonergt syndrom

I sällsynta fall har serotonergt syndrom rapporterats hos patienter som använder SSRI. En kombination av symptom såsom agitation, tremor, myoklonus och hypertermi, kan tyda på utveckling av detta tillstånd. Behandling med citalopram ska avbrytas omedelbart och symptomatisk behandling påbörjas.

Serotonerga läkemedel

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

Blödning

Förlängd blödningstid och/eller blödningsstörningar har rapporterats vid behandling med SSRI t.ex. ekkymos, gynekologiska blödningar, gastrointestinala blödningar och andra blödningar i hud och slemhinnor (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas hos patienter som tar SSRI-preparat, speciellt vid samtidig behandling med substanser som man vet påverkar trombocytfunktionen eller andra substanser som kan öka risken för blödningar samt hos patienter med tidigare blödningsrubbnings (se avsnitt 4.5).

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

ECT (elektrokonvulsiv terapi)

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

Johannesört

Förekomsten av biverkningar kan öka vid samtidig användning av citalopram och naturmedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*). Därför bör inte citalopram och preparat innehållande johannesört tas samtidigt (se avsnitt 4.5).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med SSRI

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett abrupt (se avsnitt 4.8). I en återfall klinisk prövning med citalopram har biverkningar efter avslutad aktiv behandling ses i 40% av patienterna jämfört med 20% hos patienter som fortsatt citalopram.

Risken för utsättningssymtom kan vara beroende av flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier och känsla av elektriska stötar), sömnstörningar (inklusive 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 symptom milda till måttliga men kan hos vissa patienter vara svåra.

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

Psykos

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

Förlängning av QT-intervallet

Citalopram har visat sig orsaka en dosberoende förlängning av QT-intervallet. Fall av QT-intervallförlängning och ventrikulär arythmi inklusive torsade de pointes har rapporterats efter att citalopram godkänts för försäljning. Detta gäller främst hos kvinnliga patienter, med hypokalemi, eller med befintlig QT-förlängning eller andra hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 och 5.1).

Försiktighet skall iaktas 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 hjärtarythmi uppkommer under behandling med citalopram, bör behandlingen avbrytas och ett EKG utföras.

Trångvinkelglaukom

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

Sexuell dysfunktion

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

Andra varningar och försiktighetsåtgärder

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

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

Kontraindicerade kombinationer

Förlängning av QT-intervallet

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

MAO hämmare

Samtidig behandling med MAO-hämmare kan ge allvarliga biverkningar, inklusive serotonergt syndrom (se avsnitt 4.3).

Fall av allvarliga och i några fall dödliga reaktioner, har rapporterats hos patienter som tagit ett SSRI-preparat i kombination med en MAO-hämmare, inklusive den irreversibla MAO-hämmaren selegilin och de reversibla MAO-hämmare (RIMA) linezolid (icke-selektiv) och moklobemid (selektiv för typ A) och hos patienter som nyligen har avslutat SSRI-behandling och påbörjat behandling med en MAO-hämmare.

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

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

Pimozid

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

Kombinationer som kräver försiktighet:

Selegilin (selektiv MAO-B-hämmare)

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

Serotonerga läkemedel

Litium och tryptofan

Det finns inga farmakokinetiska interaktioner mellan citalopram och litium. Det föreligger dock rapporter om förstärkta serotonerga effekter när SSRI-preparat gavs i kombination med litium eller tryptofan. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av citalopram och dessa aktiva substanser. Regelbundna kontroller av litiumkoncentrationerna bör utföras som vanligt.

Samtidig behandling med serotonerga läkemedel (t.ex. tramadol, buprenorfin, sumatriptan och andra triptaner, oxitriptan och tryptofan, kan leda till effekter förbättring med 5-HT. Samtidig behandling med citalopram och 5-HT agonister, som sumatriptan och andra triptaner, rekommenderas ej förrän mer information finns tillgänglig (se avsnitt 4.4).

Johannesört

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

Blödningar

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

ECT (elektrokonvulsiv terapi)

Det finns inga kliniska studier som påvisar några risker eller fördelar med kombinerad användning av elektrokonvulsiv terapi (ECT) och citalopram (se avsnitt 4.4).

Alkohol

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

Läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi

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

Läkemedel som sänker kramptröskeln

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

Farmakokinetiska interaktioner

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

Födointag

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

Effekt av andra läkemedel på citaloprams farmakokinetik

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

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

Cimetidin

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

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

Metoprolol

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

Effekter av citalopram på andra läkemedel

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

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

Levomepromazin, digoxin, karbamazepin

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 mefenytin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin, risperidon) och CYP3A4 (warfarin, karbamazepin (och dess metabolit karbamazepineoxid) och triazolam).

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

Desipramin och imipramin

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

Epidemiologisk data tyder på att användning av SSRI under graviditet, särskilt sent under graviditet, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension (PPHN) hos den nyfödde. Den observerade risken var ungefär 5 fall per tusen graviditeter. Hos de som inte använder SSRI förekommer 1 till 2 fall PPHN per tusen graviditeter.

Observationsdata tyder på ökad risk (mindre än en fördubbling) för postpartumblödning efter exponering för SSRI-/SNRI-läkemedel under den sista månaden före förlossningen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Amning

Citalopram utsöndras i modersmjölken i små mängder. Beräkningar visar att det diande barnet får ungefär 5 % av den i vikt relaterade dagliga dosen (mg/kg) för modern. Inga eller endast mindre effekter har observerats hos barnet. Dock är tillgänglig information otillräcklig för att utvärdera riskerna för barnet.

Försiktighet rekommenderas.

Manlig Fertilitet

Data från djurstudier har visat att citalopram kan påverka kvaliteten på sperma (se avsnitt 5.3). Fall från humanstudier med några SSRI preparat har visat att en påverkan på spermakvaliteten är reversibel. Man har hittills inte sett någon påverkan på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Citalopram Vitabalans har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Psykoaktiva läkemedel kan dock påverka färdigheter och reaktionsförmåga. Patienten ska därför informeras om denna eventuella risk för påverkan på förmågan att köra bil och framföra maskiner.

4.8 Biverkningar

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

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

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

Frekvenserna klassificeras enligt följande:

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

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Hypersensitivitet Anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Inadekvat ADH-insöndring
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit, viktminskning
	Mindre vanliga	Ökad aptit, viktökning
	Sällsynta	Hyponatremi (se avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Hypokalemi
Psykiska störningar	Vanliga	Agitation, minskad libido, ångest, nervositet, konfusionstillstånd, abnormal orgasm (kvinnor), abnormala drömmar
	Mindre vanliga	Aggression, depersonalisation, hallucinationer, mani
	Ingen känd frekvens	Panikattacker, bruxism, rastlöshet, suicidtankar, suicidalt beteende ¹
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Somnolens, insomni, huvudvärk
	Vanliga	Tremor, parestesier, yrsel, påverkad medvetandegrad
	Mindre vanliga	Synkope
	Sällsynta	Konvulsion grand mal, dyskinesi, smakförändringar
	Ingen känd frekvens	Kramper, serotonergt syndrom, extrapyramidala störningar, akatisi, rörelsestörningar

Ögon	Mindre vanliga	Mydriasis
	Ingen känd frekvens	Synstörningar
Öron och balansorgan	Vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Bradykardi, takykardi
	Ingen känd frekvens	Elektrokardiogram förlängd QT, ventrikulär 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, kräkning, förstoppning
	Ingen känd frekvens	Gastrointestinal hemorragia (inklusive rektal hemorragia)
Lever och gallvägar	Sällsynta	Hepatit
	Ingen känd frekvens	Onormala leverfunktionstester
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Ökad svettning
	Vanliga	Pruritus
	Mindre vanliga	Urtikaria, alopeci, rash, purpura, fotosensitivitet
	Ingen känd frekvens	Ekkymoser, angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi, artralgi
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Impotens, ejakulationsstörning, utebliven ejakulation
	Mindre vanliga	Kvinnor: Menorragi
	Ingen känd frekvens	Kvinnor: Metrorragi, postpartumblödning ² Män: Priapism, galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Utmattning
	Mindre vanliga	Ödem
	Sällsynta	Feber

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

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

Benfrakturer

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

QT-intervallförlängning

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

Utsättningssyndrom vid avslutad behandling

Avbrytande av SSRI/SNRI (särskilt om det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnrubbningar (inklusive insomnia och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor, förvirring, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell instabilitet, irritabilitet och synstörningar har den mest rapporterats. I allmänhet är dessa symtom milda till moderata och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de vara svåra och/eller ha förlängd duration. Därför rekommenderas ett stegvis utsättande när behandling med citalopram ska avslutas (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt och 4.4 Varningar och försiktighet).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Toxicitet

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

Symtom

Följande symtom har observerats vid rapporterade fall av citalopramöverdosering: konvulsioner, takykardi, somnolens, QT-förlängning, koma, kräkningar, tremor, hypotoni, hjärtstillestånd, illamående, serotonergt syndrom, agitation, bradykardi, yrsel, grenblock, QRS-förlängning, hypertoni, pupillutvidgning, torsade de pointes, stupor, svettningar, cyanos, hyperventilering samt förmaks- och kammarflimmer.

Behandling

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

EKG övervakning tillråds vid överdosering hos patienter med medfödd hjärtsvikt/bradyarytmier, hos patienter som samtidigt använder andra läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller hos patienter med förändrad metabolism, t.ex. nedsatt leverfunktion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

ATC-kod: N06AB04

Citalopram är ett antidepressivt medel med en stark och selektiv hämmande verkan på upptaget av 5-hydroxitryptamin (5-HT, serotonin).

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Toleransutveckling mot den serotoninåterupptagshämmande effekten förekommer inte vid långtidsbehandling med citalopram. Den antidepressiva effekten orsakas sannolikt av den specifika serotoninåterupptagshämningen i hjärnans neuroner.

Citalopram har nästan ingen effekt på det neuronala upptaget av noradrenalin, dopamin och gammaaminosmörtsyra. Citalopram uppvisar ingen affinitet, eller endast mycket liten sådan, för kolinerga, histaminerga och ett flertal olika adrenerga, serotonerga och dopaminerga receptorer.

Citalopram är ett bicykliskt isobenzofuranderivat som inte är kemiskt besläktat med tricykliska och tetracykliska antidepressiva eller andra tillgängliga antidepressiva läkemedel. Citaloprams viktigaste metaboliter är också selektiva serotoninåterupptagshämmare, dock i mindre grad. Metaboliterna anses inte bidra till den övergripande antidepressiva effekten.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna karaktäristika hos den aktiva substansen

Absorption

Citalopram absorberas snabbt efter oral administrering: den maximala plasmakoncentrationen uppnås i genomsnitt efter ca 4 (1–7) timmar. Absorptionen är oberoende av födointag. Den orala biotillgängligheten är ca 80 %.

Distribution

Distributionsvolymen är 12–17 l/kg. Plasmaproteinbindningen av citalopram och dess metaboliter är lägre än 80 %.

Metabolism

Citalopram metaboliseras till demetylcitalopram, didemetylcitalopram, citalopram-N-oxid och ett deaminerat propionsyraderivat. Propionsyraderivatet är farmakologiskt inaktivt. Demetylcitalopram, didemetylcitalopram och citalopram-N-oxid är selektiva serotoninåterupptagshämmare, dock i mindre grad än modersubstansen. Det viktigaste metaboliserande enzymet är CYP2C19. Visst bidrag från CYP3A4 och CYP2D6 är möjligt.

Eliminering

Plasmahalveringstiden är ca 36 timmar (28-42 timmar). Efter systemisk administrering är plasmaclearance ca 0,3–0,4 l/min, och efter oral administrering är plasmaclearance ca 0,4 l/min. Citalopram elimineras huvudsakligen via levern (85 %), men även delvis via njurarna (15 %). 12–23 % av administrerad dos utsöndras i urin som oförändrat citalopram. Leverclearance är cirka 0,3 l/min och njurclearance är 0,05–0,08 l/min. Steady state-koncentrationen uppnås efter 1–2 veckor. Ett linjärt samband har påvisats mellan administrerad dos och koncentrationerna i plasma vid steady state. Vid en dos på 40 mg per dag nås en genomsnittlig plasmakoncentration på ca 300 nmol/l. Det finns ingen tydlig korrelation mellan citaloprams plasmakoncentration och terapeutisk respons eller biverkningar.

Karaktäristika vid behandling av speciella patientkategorier

Äldre patienter (>65 år)

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Polymorfism

Man har observerat att långsamma metaboliserare beträffande CYP2C19 har två gånger så hög plasmaconcentration av escitalopram jämfört med omfattande metaboliserare. Inga relevanta ändringar i exponeringen observerades hos långsamma metaboliserare beträffande CYP2D6 (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Fosfolipidos har observerats i flera organ efter multipel administrering till råttor. Effekten var reversibel efter utsättning. Ackumulering av fosfolipider har observerats hos djur vid långtidsstudier med ett flertal katjon-amfofila läkemedel. Den kliniska relevansen av dessa resultat är inte klarlagd.

Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor har visat skelettmissbildningar hos avkomman, men ingen ökad frekvens av missbildningar. Effekterna kan vara relaterade till den farmakologiska aktiviteten eller en direkt följd av maternell toxicitet. Peri- och postnatala studier har påvisat reducerad överlevnad hos avkomman under amningsperioden. Risken för människa är okänd.

Data från djurstudier har visat att citalopram inducerar en minskning i fertilitetsindex och graviditetsindex, minskning i antalet implantationer och påverkar spermakvaliteten vid exponering som är större än vad människa exponeras för.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vitalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Tavastehus
FINLAND
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 28206

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

27.4.2011/19.11.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-03-20