

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Citalopram-ratiopharm 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Citalopram-ratiopharm 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Citalopram-ratiopharm 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg, 20 mg tai 40 mg sitalopraamia (hydrobromidimuodossa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Tabletti 10 mg: pyöreä, valkoinen tabletti, jonka halkaisija on 6 mm.

Tabletti 20 mg: pyöreä, valkoinen jakourteellinen tabletti, jonka halkaisija on 8 mm.

Tabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

Tabletti 40 mg: pyöreä, valkoinen jakourteellinen tabletti, jonka halkaisija on 10 mm.

Tabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Masennustilojen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Sitalopraami otetaan suun kautta kerta-annoksena joko aamulla tai illalla. Tabletit otetaan nesteen kera joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Antidepressiivistä vaikutusta ei tule odottaa, ennen kuin hoidon aloittamisesta on kulunut vähintään kaksi viikkoa. Hoitoa jatketaan, kunnes potilas on pysynyt oireettomana 4–6 kuukauden ajan.

Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

Sitalopraamia ei pidä käyttää lasten eikä alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon (ks. kohta 4.4).

Aikuiset

Sitalopraamia otetaan 20 mg kerran vuorokaudessa suun kautta.

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

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden annos on puolet suositeltavasta vuorokausiannoksesta, esim. 10–20 mg:aan vuorokaudessa. Suositeltava enimmäisannos iäkkäille on 20 mg vuorokaudessa.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa lievässä eikä keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Varovaisuutta on syytä noudattaa sellaisten potilaiden kohdalla, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 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 (katso 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 hidas metaboloija CYP2C19 entsyymin suhteen. Annos voidaan nostaa enimmillään 20 mg:aan vuorokaudessa, riippuen yksilöllisestä vasteesta.

SSRI-hoidon lopettamisen yhteydessä ilmenevät vieroitusoireet

Hoidon äkillistä lopettamista on syytä välttää. Sitalopraamilääkitystä lopetettaessa annosta pienennetään asteittain vähintään yhden tai kahden viikon aikana vieroitusoireiden riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos annoksen pienentämisen yhteydessä ilmenee sietämättömiä oireita, edelliseen annoskokoon palaamista voidaan harkita. Lääkäri voi myöhemmin päättää jatkaa annoksen pienentämistä, mutta hitaammassa tahdissa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- MAOI-lääkkeet (monoamiinioksidaasin estäjät)
- Joitakin serotoniinioreyhtymää muistuttavia tapauksia on esiintynyt.
- Sitalopraamia ei pidä antaa monoamiinioksidaasin estäjiä (MAOn estäjiä) käyttäville potilaille, mukaan lukien yli 10 mg vuorokaudessa selegiliiniä käyttävät potilaat. Sitalopraamihoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin 14 päivää on kulunut irreversiibelin MAOn estäjän käytön lopettamisesta. Reversiibelin MAOn estäjän kohdalla noudatetaan sen valmisteyhteenvedossa annettuja ohjeita. Sitalopraamihoidon jälkeen MAOn estäjien käyttöä ei pidä aloittaa seitsemään vuorokauteen (ks. kohta 4.5).
- Sitalopraamin ja linetsolidin yhteiskäyttö on vasta-aiheista, ellei potilasta pystytä seuraamaan tarkasti ja verenpainetta mittaamaan säännöllisesti (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

Käyttö ikääntyneillä potilailla ja munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ks. kohta 4.2.

Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

Sitalopraamia ei pidä käyttää lasten eikä alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Itsetuhoista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) ja vihamielisyttä (pääasiassa aggressiivisuutta, uhmakkuutta ja kiukkua) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. Jos hoitopäätös kliinisen tarpeen perusteella kuitenkin tehdään, potilasta on seurattava tarkasti itsetuhoisten oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi pitkäaikaiset turvallisuustiedot lasten ja nuorten kasvusta, henkisestä kypsymisestä sekä käyttäytymiseen liittyvästä kehityksestä puuttuvat.

Hyponatremia

Hyponatremiaa, joka johtuu luultavasti antidiureettisen hormonin epäasianmukaisesta erityksestä (SIADH), on raportoitu harvinaisena SSRI-lääkkeiden käyttöön liittyvänä haittavaikutuksena, joka yleensä palautuu hoidon lopettamisen jälkeen. Tämän haittavaikutuksen riski näyttää olevan erityisen suuri ikääntyneillä 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 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.

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 lumekontrolloidulla 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, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Akatisia / psykomotorinen levottomuus

SSRI/SNRI-lääkityksen käytön yhteydessä on esiintynyt akatisiaa, johon liittyy subjektiivisesti epämiellyttävää tai ahdistavaa levottomuutta ja tarvetta liikkua sekä usein kyvyttömyyttä istua tai seistä paikoillaan. Tätä ilmenee todennäköisimmin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Jos potilaalle kehittyvät näitä oireita, annoksen suurentaminen voi olla haitallista.

Mania

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden tila voi kääntyä maanisuudeksi. Sitalopraamihoito on lopetettava, jos potilas siirtyy maaniseen vaiheeseen.

Kouristuskohtaukset

Masennuslääkkeiden käyttöön liittyy kouristuskohtausten riski.

Sitalopraamihoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee kouristuskohtauksia. Sitalopraamin käyttöä on syytä välttää potilailla, joiden epilepsia ei ole hoitotasapainossa. Myös hoitotasapainossa olevan epileptikon hoitoa tulee seurata tarkoin. Sitalopraamilääkitys on keskeytettävä, jos kouristuskohtaukset lisääntyvät hoidon aikana.

Diabetes

SSRI-hoito voi muuttaa diabetespotilaiden verensokeritasapainoa. Insuliinin ja/tai tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden annostusta voi olla tarpeen muuttaa.

Serotoniinioireyhtymä

Harvinaisissa tapauksissa SSRI-lääkkeitä käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen serotoniinioireyhtymää. Yhdessä esiintyessään mm. agitaatio, vapina, myoklonus ja hypertermia saattavat viitata serotoniinioireyhtymään (ks. kohta 4.5). Tällöin sitalopraamilääkitys on keskeytettävä välittömästi ja on aloitettava oireenmukainen hoito.

Serotoninergiset lääkkeet

Sitalopraamia ei pidä käyttää samanaikaisesti serotoninergisesti vaikuttavien lääkevalmisteiden, kuten sumatriptaanin tai muiden triptaanien, tramadolin, buprenorfiinin, oksitriptaanin tai tryptofaanin, kanssa.

Verenvuoto

SSRI-lääkityksen yhteydessä on raportoitu esiintyneen pidentynyttä vuotoaikaa ja/tai epänormaaleja verenvuotoja, kuten ekkymoosia, gynekologisia verenvuotoja, maha-suolikanavan vuotoja ja muita ihon tai limakalvojen verenvuotoja (ks. kohta 4.8). Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)/ serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) voivat suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6 ja 4.8). SSRI-lääkkeiden käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta erityisesti silloin, kun potilas käyttää samanaikaisesti verihutaleiden toimintaan vaikuttavia lääkkeitä tai muita lääkkeitä, jotka voivat suurentaa verenvuotoriskiä, sekä silloin, kun potilaalla on aiemmin ilmennyt verenvuotohäiriöitä (ks. kohta 4.5).

ECT (sähköhoito)

Kliinistä kokemusta SSRI-lääkityksen ja ECT-hoidon samanaikaisesta käytöstä on vähän, joten varovaisuutta on noudatettava.

Mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)

Haittavaikutukset saattavat olla yleisempiä, kun sitalopraamia käytetään yhtä aikaa mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa. Tämän vuoksi sitalopraamia ja mäkikuismaa sisältäviä valmisteita ei pidä käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

SSRI-hoidon lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet

Hoidon loputtua ilmaantuvat oireet ovat yleisiä, erityisesti jos hoito on loppunut 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.

Lopettamisoireiden ilmaantumisen riski on riippuvainen useista tekijöistä, kuten lääkehoidon kestosta, käytetystä annoksesta, ja annoksen pienentämisen nopeudesta. Heitehuimaus, aistitoimintojen häiriöt (kuten parestesia ja sähköiskun kaltaiset tuntemukset), unihäiriöt (kuten unettomuus ja intensiivisten unien näkeminen), agitaatio ja ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, emotionaalinen epävakaus, ärsyyntyneisyys ja näköhäiriöt ovat yleisimmin raportoituja oireita. Yleensä nämä oireet ovat lieviä tai keskivaikeita, mutta joillakin jopa vaikeita. Oireet ilmaantuvat yleensä muutaman ensimmäisen päivän kuluessa hoidon keskeyttämisestä, mutta niitä on raportoitu esiintyneen erittäin harvinaisina silloinkin, kun yksi annos on jäänyt ottamatta. Yleensä nämä oireet väistyvät itsestään ja häviävät 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. ”Vieroitusoireet sitalopraamihoitoa lopetettaessa”, kohta 4.2).

Psykoosi

Masentuneiden psykoosipotilaiden hoitaminen sitalopraamilla voi lisätä psykoottisia 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 sitalopraamilääkitys lopettaa ja tehdä EKG-tutkimus.

Annostuksen muuttaminen

Hoidon alussa voi esiintyä unettomuutta ja agitaatiota. Annoksen muuttaminen voi auttaa näihin oireisiin.

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.

Ahdaskulmaglaukooma

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Sitalopraamia, moklobemidia ja buspironia käytettäessä on ilmennyt serotoniinioireyhtymää.

Vasta-aiheet yhdistelmät

MAOn estäjät

- Sitalopraamin ja MAOn estäjien samanaikainen käyttö voi johtaa vaikeisiin haittavaikutuksiin, esim. serotoniinioireyhtymään (ks. kohta 4.3).
- Potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti SSRI-lääkkeitä ja monoamiinioksidaasin estäjiä (MAOn estäjiä), mukaan lukien irreversiibeli MAOn estäjä selegiliini ja reversiibelit MAOn estäjät linetsolidi ja moklobemidi, sekä potilailla, jotka ovat hiljattain lopettaneet SSRI-lääkkeiden käytön ja aloittaneet MAOn estäjien käytön, on ilmoitettu esiintyneen vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita reaktioita.
- Joissakin tapauksissa ilmeni serotoniinioireyhtymää muistuttavia oireita. MAOn estäjien ja toisen lääkeaineen yhteisvaikutuksen oireita voivat olla mm. vapina, hypertermia, rigiditeetti, myoklonus, autonomiset häiriöt, joihin voi liittyä vitaalitoimintojen nopeita muutoksia, mielentilan muutokset, kuten sekavuus, ärtyneisyys ja voimakas agitaatio, jotka voivat edetä deliriumiin ja koomaan (ks. kohta 4.3).

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 käyttöä samaan aikaan selegiliinin (yli 10 mg:n vuorokausiannosten) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

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. fentiatsiinin johdannaiset, pimotsidi, haloperidoli), trisykliset masennuslääkkeet, tietyt mikrobilääkkeet (esim. sparfloksasiini, moksifloksasiini, erytromysiini IV, pentamidiini, malarialääkkeistä erityisesti halofantriini), eräät antihistamiinit (astemitsoli, mitsolastiini), on vasta-aiheista.

Pimotsidi

Samanaikainen 2 mg yksittäisannos pimotsidia terveille vapaaehtoisille, joita hoidettiin 11 päivän ajan raseemisella sitalopraamilla (40 mg vuorokaudessa), aiheutti lisäyksen pimotsidin AUC:ssa sekä C_{max}:ssa, mutta vaikutus ei ollut yhtenäinen koko tutkimuksen aikana. QT_c-väli pidentyi keskimäärin

10 ms annettaessa samanaikaisesti sitalopraamia ja pimotsidia. Koska yhteisvaikutus havaittiin jo pimotsidin alhaisilla annoksilla, samanaikainen hoito sitalopraamilla ja pimotsidilla on vasta-aiheista.

Yhdistelmät, joiden käytössä on oltava varovainen

Serotonergisesti vaikuttavat lääkkeet

Litium ja tryptofaani

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, kun sitalopraamia on annettu yhdessä litiumin kanssa.

Serotonergisen vaikutuksen voimistumista on kuitenkin ilmoitettu SSRI-valmisteiden ja litiumin tai tryptofaanin samanaikaisen käytön yhteydessä. Varovaisuutta on noudatettava, kun sitalopraamia käytetään samanaikaisesti näiden aineiden kanssa. Litiumarvojen rutiiniseurantaa tulee jatkaa normaalisti.

Serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden (esim. tramadoli, buprenorfiini, sumatriptaani) samanaikainen käyttö voi johtaa 5-HT:n lisääntymiseen liittyviin vaikutuksiin.

Sitalopraamin ja 5-HT-agonistien, kuten sumatriptaanin ja muiden triptaanien, samanaikaista käyttöä ei suositella, ennen kuin tietoa on saatavilla enemmän (ks. kohta 4.4).

Mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)

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

Verenvuoto

Varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa potilaita, jotka saavat samanaikaisesti antikoagulantteja, trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita, kuten steroideihin kuulumattomia tulehduskiväälääkkeitä (NSAID), asetyyliisalisyylihappoa, dipyridamolia tai tiklopidiiniä, tai joitakin muita verenvuotoriskiä mahdollisesti suurentavia lääkkeitä (esim. epätyypillisiä psykoosilääkkeitä) (ks. kohta 4.4).

ECT (sähköhoito)

Kliinisiä tutkimuksia sähköhoidon (ECT) ja sitalopraamin yhteiskäytön haitoista tai hyödyistä ei ole tehty. (ks. kohta 4.4)

Alkoholi

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

Hypokalemiaa/hypomagnesemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet

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

Kouristuskynnystä alentavat lääkevalmisteet

SSRI-lääkkeet voivat alentaa kouristuskynnystä. Varovaisuutta on syytä noudattaa käytettäessä samanaikaisesti muita kouristuskynnystä mahdollisesti alentavia lääkevalmisteita (esim. masennuslääkkeet (SSRI-lääkkeet), neuroleptit (butyrofenonit, tioksanteenit), meflokiini, bupropioni tai tramadoli).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Sitalopraamin biotransformaatioissa demetyylisitalopraamiksi metaboloivia entsyymejä ovat CYP2C19 (noin 38 %), CYP3A4 (noin 31 %) ja CYP2D6 (noin 31 %), jotka ovat sytokromi P450 -järjestelmän isoentsyymejä. 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

Ruokailun ei ole ilmoitettu vaikuttavan 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 lääkkeiden välillä yhteisvaikutuksia (ks. myös mitä edellä on kerrottu).

Simetidiini

Simetidiini, tunnettu entsyymien estäjä lisäsi keskimääräistä vakaan tilan sitalopraamipitoisuutta lievästi. Varovaisuutta on tämän takia syytä noudattaa, kun sitalopraamia käytetään yhdessä simetidiinin kanssa.

Kun essitalopraamia (sitalopraamin aktiivinen enantiomeeri) ja omepratsolia (CYP2C19:n estäjä, 30 mg kerran vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti, plasman essitalopraamipitoisuus suureni kohtalaisesti (noin 50 %). Siksi varovaisuutta on syytä noudattaa, kun sitalopraamia käytetään samanaikaisesti CYP2C19:n estäjien (esim. omepratsoli, esomepratsoli, flukonatsoli, fluvoksamiini, lansopratsoli, tiklopidiini) tai simetidiinin kanssa. Annoksen muutos voi olla tarpeen.

Metoprololi

Varovaisuutta suositellaan, jos sitalopraamia käytetään samanaikaisesti sellaisten pääasiassa CYP2D6-entsyymin metaboloimien lääkkeiden kanssa, joiden terapeuttinen indeksi on pieni, kuten flekainidi, propafenoni ja metoprololi (sydämen vajaatoiminnan hoidossa), tai joidenkin keskushermostoon vaikuttavien, pääasiassa CYP2D6-entsyymin metaboloimien lääkkeiden kanssa, kuten desipramiinin, klomipramiinin ja nortriptyliinin kaltaiset masennuslääkkeet ja risperidonin, tioridasiinin 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 rytmiin.

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- lääkkeistä, jotka ovat merkittäviä näiden entsyymien estäjiä.

CYP-substraatit, levomepromatsiini, digoksiini

Kun sitalopraamia käytettiin samanaikaisesti CYP1A2:n substraattien (klotsapiini ja teofylliini), CYP2C9:n substraattien (varfariini), CYP2C19:n substraattien (imipramiini ja mefenytoiini), 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 sitalopraami- eikä imipramiinipitoisuuksien muutoksia, vaikka desipramiinin (imipramiinin päämetaboliitti) pitoisuudet suurenivat. Plasman desipramiinipitoisuuden suurenemista on havaittu annettaessa desipramiinia samanaikaisesti sitalopraamin kanssa. Desipramiiniannoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevien hoidosta julkistettu tieto (yli 2500 lasta syntynyt raskauden aikana lääkettä käyttäneille), ei osoita epämuodostumia aiheuttavaa toksista vaikutusta sikiöön tai vastasyntyneeseen. Sitalopraamia ei kuitenkaan pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeen, ja silloinkin vasta, kun hyödyt ja haitat on huolellisesti punnittu. Vastasyntynyttä on syytä tarkkailla, jos äiti käyttää sitalopraamia raskauden loppuvaiheessa, erityisesti viimeiseen raskauskolmanneksen aikana. Hoidon äkillistä lopettamista on syytä välttää raskauden aikana.

Jos äiti käyttää SSRI/SNRI-lääkkeitä raskauden loppuvaiheessa, vastasyntyneellä saattaa ilmetä seuraavia oireita: hengitysvaikeudet, syanoosi, apnea, kouristuskohtaukset, ruumiinlämmön muutokset, imemisvaikeudet, oksentelu, hypoglykemia, hypertonia, hypotonia, hyperrefleksia, vapina, hermostuneisuus, ärtyneisyys, letargia, jatkuva itku, uneliaisuus ja univaikeudet. Nämä oireet voivat johtua joko serotoninergisistä vaikutuksista tai lääkkeen saannin loppumisesta. Suurimmassa osassa tapauksista oireet alkavat heti tai pian (24 tunnin kuluessa) synnytyksen jälkeen.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien 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 synnytystä edeltävän kuukauden aikana suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (alle kaksinkertaisesti) (ks. kohdat 4.4 ja 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.

Miesten hedelmällisyys

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

Tähän mennessä vaikutusta ihmisen fertilitettiin ei ole havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sitalopraamilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Psykoaktiiviset lääkevalmisteet saattavat heikentää arviointikykyä ja reaktionopeutta hätätilanteissa. Potilaille on syytä kertoa näistä vaikutuksista, ja heitä tulee varoittaa ajokyvyn ja koneiden käyttökyvyn mahdollisesta heikentymisestä.

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 arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yliherkkyys, anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Tuntematon	Antidiureettisen hormonin (ADH) erityshäiriö
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Ruokahaluttomuus, painon aleneminen, anorexia
	Melko harvinaiset	Ruokahalun lisääntyminen, painon nousu
	Harvinaiset	Hyponatremia
	Tuntematon	Hypokalemia
Psykkiset häiriöt	Hyvin yleiset	Unihäiriöt
	Yleiset	Agitaatio, libidon heikkeneminen, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, sekavuus, orgasmivaikeudet (naiset), poikkeavat unet, apatia
	Melko harvinaiset	Aggressio, depersonalisaatio, aistiharhat, mania, euforia
	Harvinaiset	Lisääntynyt libido
	Tuntematon	Paniikkikohtaus, bruksismi, levottomuus, itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytyminen ¹
Hermosto	Hyvin yleiset	Uneliaisuus, unettomuus, päänsärky
	Yleiset	Vapina, parestesia, huimaus, tarkkaavaisuushäiriö, migreeni, makuhäiriö, keskittymisvaikeus, amnesia
	Melko harvinaiset	Pyörtyminen
	Harvinaiset	Grand mal -kohtaukset, dyskinesia, makuainin häiriö, serotoniinioireyhtymä
	Tuntematon	Kouristukset, ekstrapyramidaaliset oireet, akatisia, liikehäiriö
Silmät	Hyvin yleiset	Epänormaali mukautuminen
	Melko harvinaiset	Mydriaasi
	Tuntematon	Näköhäiriö

Kuulo ja tasapainoelin	Yleiset	Tinnitus
Sydän	Yleiset	Tykytys
	Melko harvinaiset	Bradykardia ja takykardia
	Hyvin harvinaiset	supraventrikulaarinen rytmihäiriö
	Tuntematon	QT-aika pidentynyt EKG:ssa, kammioperäiset rytmihäiriöt, mukaan lukien torsade de pointes
Verisuonisto	Yleiset	Hypertensio, hypotensio
	Harvinaiset	Verenvuoto
	Tuntematon	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset	Haukottelu, sinuiitti, riniitti
	Harvinaiset	Yskä
	Tuntematon	Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Suun kuivuminen, pahoinvointi
	Yleiset	Ripuli, oksentelu, ummetus, dyspepsia, vatsakipu, ilmavaivat, lisääntynyt syljeneritys
	Tuntematon	Ruoansulatuselinten verenvuoto (ml. peräsuoliverenvuoto)
Maksa ja sappi	Harvinaiset	Hepatiitti
	Tuntematon	Maksan toimintakokeen epätavallinen tulos
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleiset	Lisääntynyt hikoilu
	Yleiset	Kutina
	Melko harvinaiset	Nokkosihottuma, alopesia, ihottuma, purppura, valoherkkyys
	Tuntematon	Mustelmat, angioedeemat
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Lihaskipu, nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Runasvirtsaaisuus
	Melko harvinaiset	Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Impotenssi, ejakulaatiohäiriöt, puuttuva siemensyöksy, kuukautiskivut
	Melko harvinaiset	Naiset: Runsaat kuukautiset
	Tuntematon	Naiset: Metrorragia, synnytyksenjälkeinen verenvuoto ² ; Miehet: Kestoerektio, maidonvuoto
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Voimattomuus
	Yleiset	Väsymys
	Melko harvinaiset	Edeemat
	Harvinaiset	Kuume, huonovointisuus

¹ Sitalopraamihoidon aikana tai hoidon ennenaikaisen lopettamisen yhteydessä on ilmoitettu itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä (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 ja 4.6).

Luunmurtumat

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

QT-ajan piteneminen

QT-ajan pitenemisiä ja kammioarytmioita mukaan lukien Torsades de Pointes on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeisenä aikana pääasiassa naispotilailla, joilla oli hypokalemia tai aiempi QT-välin piteneminen tai muu aiempi sydänsairaus (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.9, 5.1).

SSRI-hoidon lopettamisen yhteydessä ilmenevät vieroitusoireet

Sitalopraami-lääkityksen lopettaminen (etenkin äkillinen) aiheuttaa usein vieroitusoireita. Yleisimmät raportoidut oireet ovat huimaus, aistihäiriöt (mm. parestesia), 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 sitalopraamihoitoa ei enää tarvita, lääkitys lopetetaan pienentämällä annostusta vähitellen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

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

Hoito

Sitalopraamille ei ole olemassa spesifistä vastalääkettä. Hoidon tulee olla oireenmukaista tukihoidoa. Lääkehiiltä, osmoottista laksatiivia (esim. natriumsulfaattia) ja mahan tyhjennystä voidaan käyttää. Jos tajunnan taso on heikentynyt, potilas tulee intuboida. EKG:tä ja vitaalitoimintoja tulee tarkkailla. Yliannostustapauksissa potilaiden, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai harvalyöntisyys, 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: masennuslääkkeet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät
ATC-koodi: N06AB04

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Sitalopraamin aikaansaamalle 5-HT:n takaisinoton estolle ei kehity toleranssia pitkäaikaisenkaan hoidon aikana. Antidepressiivinen vaikutus liittyy todennäköisesti serotoniinin takaisinoton spesifiseen estoon aivoneuroneissa. Sitalopraamilla ei ole juuri lainkaan vaikutusta noradrenaliinin, dopamiinin eikä gamma-aminovoihapon neuronaaliseen takaisinottoon. Sitalopraamilla ei ole affiniteettia tai sillä on vain hyvin heikko affiniteetti kolinergisiin, histaminergisiin ja moniin eri adrenergisiin, serotoninergisiin ja dopaminergisiin reseptoreihin. Sitalopraami on bisyklinen isobentsofuraanijohdos, joka ei ole kemiallisesti sukua trisyklisille eikä tetrasyklisille masennuslääkkeille eikä muillekaan käytössä oleville masennuslääkkeille. Sitalopraamin päämetaboliitit ovat myös selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä, joskin ne ovat sitalopraamia heikompia. Metaboliiteilla ei ole ilmoitettu olevan merkitystä lääkkeen antidepressiiviseen kokonaisvaikutukseen.

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 otettuna: huippupitoisuus plasmassa saavutetaan keskimäärin noin 4 (1–7) tunnissa. Ruokailu 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-oksidiiksi ja deaminoiduksi propionihappojohdokseksi. Propionihappojohdos on farmakologisesti inaktiivinen. Demetyylisitalopraami, didemetyylisitalopraami ja sitalopraami-N-oksidi ovat selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä, joiden vaikutus kuitenkin on sitalopraamia heikompi. Pääasiallinen metaboloiva entsyymi on CYP2C19. Myös CYP3A4 ja CYP2D6 saattavat vaikuttaa metaboliaan jonkin verran.

Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on noin 1,5 vuorokautta. Systemisen annon jälkeen plasmapuhdistuma on noin 0,3–0,4 l/min ja suun kautta annon jälkeen noin 0,4 l/min. Sitalopraami erittyy pääasiassa maksan kautta (85 %) mutta myös osittain munuaisten kautta (15 %). Sitalopraamin kokonaisannoksesta 12–23 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Maksapuhdistuma on noin 0,3 l/min ja munuaispuhdistuma 0,05–0,08 l/min. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 1–2 viikon hoidon jälkeen. Vakaan tilan plasmapitoisuuden ja käytetyn annoksen on osoitettu olevan lineaarisessa suhteessa toisiinsa. Keskimääräinen pitoisuus

plasmassa on noin 300 nmol/l, kun käytetään 40 mg:n vuorokausiannosta. Plasman sitalopraamipitoisuuden ja terapeuttisen vasteen tai häirtavaikutusten välillä ei ole selvää yhteyttä.

Ominaisuudet eri potilasryhmissä

Läkkäät potilaat (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Läkkäillä potilailla on osoitettu puoliintumisajan pitenemistä ja puhdistuman pienenemistä hidastuneen metabolian vuoksi.

Heikentynyt maksan toiminta

Sitalopraami eliminoituu tavallista hitaammin potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Sitalopraamin puoliintumisaika ja vakaan tilan pitoisuus ovat noin kaksinkertaiset verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta on normaali.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on havaittu puoliintumisajan pitenemistä ja sitalopraamialtistuksen lievää suurenemista. Sitalopraami eliminoituu tavallista hitaammin, mutta sillä ei ole merkittävää vaikutusta sitalopraamin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Turvallisuusfarmakologiaa, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kun rotille annettiin useita annoksia lääkettä, havaittiin useissa elimissä fosfolipidoosia. Tila korjautui, kun lääkitys lopetettiin. Fosfolipidien akkumulaatiota on havaittu pitkäaikaisissa eläintutkimuksissa, joissa on käytetty kationi-amfifilisiä lääkkeitä. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä.

Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa on havaittu jälkeläisten luostumuutoksia mutta ei epämuodostumien lisääntymistä. Nämä vaikutukset voivat liittyä sitalopraamin farmakologiseen vaikutukseen tai olla seuraus emolle aiheutuneesta toksisuudesta. Peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa on havaittu jälkeläisten lisääntyntä kuolleisuutta imetyaikana. Ihmiselle 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

Tablettiydin:

Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Hypromelloosi
Makrogoli 6000
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Alumiini -läpipainoliuskooissa on saatavana 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 ja 100x1 (unit dose) tabletin pakkauksina. Valmisteita saa myös 100 kalvopäällysteisen tabletin pakkauksina HDPE-muovipulloissa, joissa on PP-kansi ja 250, 500 kalvopäällysteisen tabletin pakkauksina HDPE-muovipulloissa, joissa on LDPE-kansi.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
D-89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mg: 16861
20 mg: 16862
40 mg: 16863

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.2.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.8.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.1.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Citalopram-ratiopharm 10 mg filmdragerade tabletter
Citalopram-ratiopharm 20 mg filmdragerade tabletter
Citalopram-ratiopharm 40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg, 20 mg eller 40 mg citalopram (som hydrobromid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Tablett på 10 mg: rund, vit tablett med en diameter på 6 mm.

Tablett på 20 mg: rund, vit tablett försedd med brytskåra och med en diameter på 8 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Tablett på 40 mg: rund, vit tablett försedd med brytskåra och med en diameter på 10 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av episoder med egentlig depression.

4.2 Dosering och administreringsätt

Citalopram tas via munnen som en engångsdos antingen om morgnarna eller kvällarna. Tabletterna skall tas tillsammans med vätska, antingen i samband med måltid eller på tom mage.

En antidepressiv effekt skall som regel inte förväntas innan minst två veckor förflutit efter behandlingsstart. Behandlingen bör pågå tills patienten varit symtomfri i 4-6 månader.

Användning till barn och unga under 18 år

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

Vuxna:

Doseringen är 20 mg citalopram dagligen via munnen.

Dosen kan ökas till maximalt 40 mg dagligen beroende på patientens individuella svar.

Äldre patienter (> 65 år)

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

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är ej nödvändig vid mild till måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas

vid behandling av patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min, se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

För patienter med mild till måttlig nedsatt leverfunktion rekommenderas en startdos på 10 mg dagligen under de första 2 veckorna av behandling. Dosen kan ökas till maximalt 20 mg dagligen beroende på patientens individuella svar. Försiktighet och särskilt noggrann dostritering bör iaktas för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Långsamma metaboliserare beträffande CYP2C19

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

Utsättningssymtom vid avbrytande av SSRI-behandling

Hastigt avbrytande bör undvikas. Då behandling med citalopram stoppas, bör dosen gradvis reduceras 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 dosminskning, kan man överväga att återgå till den dos som tidigare föreskrivits. Läkaren kan senare fortsätta att minska dosen, men i en långsammare takt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- MAO-hämmare (monoaminooxidas-hämmare)
Några fall finns rapporterade om symtom som påminner om serotonergt syndrom.
- Citalopram ska inte ges till patienter som använder monoaminooxidas-hämmare (MAO-hämmare) inklusive selegilin, i dagsdoser som överstiger 10 mg per dag. Citalopram ska inte ges förrän 14 dagar efter avbruten behandling med en irreversibel MAO-hämmare, eller efter den tid som anges för reversibla MAO-hämmare i produktresuméerna för preparaten i fråga. 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 till noggrann övervakning av patienten och regelbunden kontroll av hans blodtryck (se avsnitt 4.5).
- Citalopram är kontraindicerat för patienter med känd förlängning av QT-intervall eller medfött långt QT-syndrom.
- Citalopram är kontraindicerat tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Användning vid behandling av barn och ungdomar under 18 år

Citalopram skall inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient under 18 år, skall patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Hyponatremi

Hyponatremi, sannolikt orsakad av inadekvat ADH-sekretion (SIADH), har i sällsynta fall rapporterats som biverkning vid användning av SSRI och upphör i regel efter avslutad behandling. Äldre, kvinnliga patienter verkar ha en högre risk att drabbas.

Suicid/suicidtankar eller fördjupad depression

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

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras särskilt 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 med ökad risk för suicidalt beteende skall följas noga särskilt under de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, ökat suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Akatisi/psykomotorisk oro

Behandling med SSRI/SNRI har associerats med utvecklingen av akatisi som karaktäriserats av en subjektiv känsla av ångestfylld rastlöshet och psykomotorisk oro, samt ofta en oförmåga att ens sitta eller stå still. Sannolikheten för sådana reaktioner är som störst under de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

Mani

Hos patienter med bipolär sjukdom kan en förändring mot manisk fas förekomma. Citaloprambehandlingen bör avbrytas hos patienter som går in i en manisk fas.

Krampanfall

Krampanfall är en möjlig risk vid användning av antidepressiva läkemedel. Citaloprambehandlingen skall avbrytas hos patienter som drabbas av krampanfall. Citalopram bör undvikas hos patienter med instabil epilepsi och även patienter med kontrollerad epilepsi bör övervakas. Citaloprambehandlingen bör avbrytas vid ökad krampfrekvens.

Diabetes

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

Serotonergt syndrom

I sällsynta fall har serotonergt syndrom rapporterats hos patienter som använder SSRI. Kombinerade symtom såsom agitation, tremor, myoklonus och hypertermi, kan tyda på utveckling av detta tillstånd (se avsnitt 4.5). I sådana fall skall behandlingen med citalopram avbrytas omedelbart och symtomatisk behandling påbörjas.

Serotonerga läkemedel

Citalopram bör inte användas samtidigt med andra läkemedel med serotonerga effekter, t.ex. sumatriptan eller andra triptaner, tramadol, buprenorfin, oxitriptan och tryptofan.

Blödning

Förlängd blödningstid och/eller blödningsstörningar har rapporterats vid behandling med SSRI (t.ex. ekkymos, gynekologiska blödningar, gastrointestinala blödningar och andra blödningar i hud och slemhinnor) (se avsnitt 4.8). SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6 och 4.8). Försiktighet rekommenderas hos patienter som tar SSRI-preparat, speciellt vid kombination med substanser som man vet påverkar trombocyternas funktion eller andra substanser

som kan öka risken för blödningar, samt hos patienter med tidigare blödningsrubbingar (se avsnitt 4.5).

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av samtidig behandling med SSRI och elektrokonvulsiv behandling. Därför bör försiktighet iaktas i dessa fall.

Johannesört (*Hypericum perforatum*)

Förekomsten av biverkningar kan öka vid samtidig användning av citalopram och växtbaserade läkemedel 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 återfallspreventionsstudie med citalopram förekom biverkningar hos 40 % av de patienter som avbröt behandlingen jämfört med 20 % av de patienter som fortsatte behandlingen med citalopram.

Risken för utsättningssymtom är beroende av flera faktorer, inklusive behandlingstid och -dos samt den hastighet med vilken dosreduceringen görs. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesi och elchockartade upplevelser), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, darrningar, förvirring, svettningar, huvudvärk, diarré, hjärtklappning, känslomässig instabilitet, retlighet och synstörningar är de vanligaste rapporterade symtomen. Vanligtvis är dessa symtom milda till måttliga, men kan hos vissa patienter vara svåra. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men sådana symtom har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2-3 månader eller mer).

Det är därför tillrådligt att medicineringsen med citalopram trappas ned gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se ”Utsättningssymtom vid avbrytande av SSRI-behandling”, avsnitt 4.2).

Psykos

Behandling med citalopram hos psykotiska patienter med depressiva episoder kan förvärra de psykotiska symtomen.

Förlängt QT-intervall

Citalopram har visat sig orsaka en dosberoende förlängning av QT-intervallet. Fall av förlängt QT-intervall och ventrikulär arytmi inklusive Torsade de Pointes har rapporterats efter att citalopram godkänts för försäljning. Detta gäller främst hos kvinnliga patienter, med hypokalemi, eller med tidigare konstaterad 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.

Elektrolytrubbingar såsom hypokalemi och hypomagnesemi ökar risken för maligna arytmier och bör åtgärdas innan behandling med citalopram påbörjas.

Innan behandling påbörjas hos patienter med stabil hjärtsjukdom bör ett EKG övervägas.

Om tecken på hjärtarytmi uppkommer under behandling med citalopram, bör behandlingen avbrytas och ett EKG utföras.

Dostitrering

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

Sexuell dysfunktion

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kann 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.

Trångvinkelglaukom

SSRI-preparat, inklusive citalopram, kan ha en effekt på pupillstorleken vilket leder till mydriasis. Denna mydriatiska effekt kan öka förträngningen av kammavinkeln, vilket kan resultera i ökat intraokulärt tryck och trångvinkelglaukom, särskilt hos riskpatienter. Citalopram bör därför användas med försiktighet hos patienter som har trångvinkelglaukom eller tidigare anamnes på glaukom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Fall av serotonergt syndrom har förekommit med 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 i några fall dödliga reaktioner, har rapporterats hos patienter som tagit ett SSRI-preparat i kombination med en MAO-hämmare, inklusive den irreversibla MAO-hämmaren selegilin och de reversibla MAO-hämmarna linezolid och moklobemid, samt hos patienter som nyligen har avslutat en SSRI-behandling och påbörjat en behandling med en MAO-hämmare.
- I några fall har symtom som liknar serotonergt syndrom förekommit. Symtom på interaktion mellan aktivt ämne och en MAO-hämmare inkluderar: agitation, tremor, hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom instabilitet eventuellt med snabba växlingar av vitala tecken, förändringar i mental status som omfattar förvirring, irritabilitet och häftig agitation som kan utvecklas till delirium och koma (se avsnitt 4.3).

Selegilin (en selektiv MAO-B-hämmare)

Inga kliniskt betydande interaktioner observerades i en farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktionsstudie där försökspersonerna samtidigt fick citalopram (20 mg/dygn) och selegilin (10 mg/dygn). Ett samtidigt bruk av citalopram och selegilin (i doser på mer än 10 mg/dygn) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

QT-förlängning

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

Pimozid

Samtidig behandling med 2 mg singeldos pimozid hos friska, frivilliga 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 QTc-intervallet på 10 millisekunder. På grund av att interaktionen observerades vid en låg dos av pimozid, är samtidig administrering av citalopram och pimozid kontraindicerad.

Kombinationer som kräver försiktighet

Serotonerga läkemedel

Litium och tryptofan

Inga farmakodynamiska interaktioner har noterats i kliniska studier där citalopram har givits tillsammans med litium.

Det föreligger dock rapporter om förstärkta serotonerga effekter när SSRI-preparat gets i kombination med litium eller tryptofan. Försiktighet ska därför iakttas vid samtidig användning av citalopram och dessa aktiva substanser. Regelbundna kontroller av litiumkoncentrationerna bör utföras som vanligt.

Samtidig administrering med serotonerga läkemedel (t.ex. tramadol, buprenorfin och sumatriptan) kan leda till förstärkning av effekter relaterade till 5-HT.

Samtidig behandling med citalopram och 5-HT-agonister, som sumatriptan och andra triptaner, rekommenderas ej förrän mer information finns tillgänglig (se avsnitt 4.4).

Johannesört (*Hypericum perforatum*)

Farmakodynamiska interaktioner mellan SSRI och växtbaserade läkemedel innehållande Johannesört (*Hypericum perforatum*) kan förekomma, vilket ger en ökad frekvens av biverkningar (se avsnitt 4.4). Farmakokinetiska interaktioner har ej undersökts.

Blödning

Försiktighet är befogat för patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia, läkemedel som påverkar trombocyternas funktion som icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), acetylsalicylsyra, dipyridol och tiklopidin eller vissa andra läkemedel som möjligen kan öka risken för blödningar (t.ex. atypiska antipsykotika) (se avsnitt 4.4).

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Det finns inga kliniska studier om risker och nytta med kombinerad användning av elektrokonvulsiv behandling (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 ger hypokalemi/hypomagnesemi

Försiktighet bör iakttagas vid samtidig användning av andra läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi eftersom dessa tillstånd ökar uppkomsten av maligna arytmier (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som sänker kramptröskeln

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

Farmakokinetiska interaktioner

Metabolism av citalopram till desmetylcitalopram medieras av CYP2C19 (ca 38 %), CYP3A4 (ca 31 %) och CYP2D6 (ca 31 %) –isozymer i cytokrom P450-systemet. Citalopram metaboliseras av mer än ett CYP, så en hämning av citalopramps metabolism anses därför relativt osannolik. Risken för interaktioner vid samtidig användning av andra läkemedel är också mycket osannolik.

Mat

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

Effekter av andra läkemedel på citalopramps farmakokinetik

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

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

Cimetidin

Cimetidin, en känd enzymhämmare, orsakade en liten ökning av de genomsnittliga steady state-nivåerna av citalopram. Försiktighet rekommenderas därför vid administrering av citalopram i kombination med cimetidin.

Samtidig administrering av escitalopram (den aktiva enantiomeren av citalopram) med omeprazol 30 mg en gång om dagen (en CYP2C19-hämmare) medförde måttlig (ca 50 %) höjning av plasmakoncentrationerna av escitalopram. Således bör försiktighet iaktas vid samtidig användning med CYP2C19-hämmare (t.ex. omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin eller cimetidin). Dosjustering kan behövas.

Metoprolol

Försiktighet rekommenderas när citalopram administreras tillsammans med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av enzymet CYP2D6 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. Samtidig administrering med metoprolol resulterade i en tvåfaldig ökning av metoprolols plasmakoncentration, men visade ingen statistiskt signifikant ökning i metoprolols effekt på blodtryck och hjärtrytm.

Effekter av citalopram på andra läkemedel

En farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktionsstudie med samtidig administration av citalopram och metoprolol (ett CYP2D6-substrat) visade en tvåfaldig ökning i koncentrationen av metoprolol. Dock påvisades ingen statistiskt signifikant ökning i metoprolols effekt på blodtryck och hjärtfrekvens i friska frivilliga.

Citalopram och demetylcitalopram är försumbara hämmare av CYP2C9, CYP2E1 och CYP3A4 och endast svaga hämmare av CYP1A2, CYP2C19 och CYP2D6 jämfört med andra SSRI preparat som är kända som signifikanta hämmare.

CYP-substrat, levomepromazin, digoxin

Då citalopram gavs tillsammans med substrat för CYP1A2 (klozapin och teofyllin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramin och mefenytin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin och risperidon) samt CYP3A4 (warfarin, karbamazepin (inklusive dess metabolit karbamazepinoxid) och triazolam) sågs inga eller endast mycket ringa och kliniskt insignifikanta förändringar.

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats mellan citalopram och levomepromazin eller digoxin (vilket indikerar att citalopram varken inducerar eller hämmar glykoprotein-P).

Desipramin, imipramin

I en farmakokinetisk studie sågs ingen påverkan på vare sig citalopram- eller imipraminkoncentrationerna, men koncentrationen av imipramins primära metabolit, desipramin, ökade. När desipramin kombinerades med citalopram observerades en förhöjd plasmakoncentration av desipramin. En minskning av desipramindosen kan krävas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Publicerade data från gravida kvinnor (mer än 2500 graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på foster/neonatal toxicitet. Citalopram ska dock endast användas under graviditet om det anses absolut nödvändigt och efter noggrann risk/nytta-bedömning.

Nyfödda skall hållas under observation om modern fortsätter använda citalopram under graviditetens senare del, särskilt under tredje trimestern. Plötsligt utsättande bör undvikas under graviditet.

Följande symtom kan uppträda hos nyfödda efter att modern använt SSRI/SNRI sent under graviditeten: andningssvårigheter, cyanos, apné, kramper, temperaturinstabilitet, sugsvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertonus, hypotonus, hyperreflexi, tremor, nervositet, irritabilitet, letargi, ihållande gråt, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero på antingen serotonergiska effekter eller utsättningsymtom. I majoriteten 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 bröstmjolk. Uppskattningsvis får ett ammande spädbarn i sig ca 5 % (beräknat i viktprocent) av mammans dagliga dos (mg/kg). Inga, eller endast lindriga biverkningar har observerats hos spädbarn. Trots detta är den information som finns i nuläget otillräcklig för att bedöma risken för barnet. Försiktighet skall iakttas.

Fertilitet hos män

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 liten eller måttlig inverkan på förmågan att köra bil eller använda maskiner. CNS-aktiva läkemedel kan minska förmågan att fatta beslut och att reagera i nödsituationer. Patienterna bör informeras om dessa effekter och upplysas om att deras förmåga att köra bil eller använda maskiner kan försvagas.

4.8 Biverkningar

Biverkningar orsakade av citalopram är vanligtvis lindriga och övergående. De är mest påtagliga under de första en till två veckorna av behandlingen och brukar avta efterhand.

Biverkningarna presenteras enligt MedDRA "Preferred Term"-nivå.

För följande biverkningar har man funnit ett dos-responssamband: ökad svettning, muntorrhet, sömnlöshet, somnolens, diarré, illamående och trötthet.

I tabellen anges biverkningar som kopplats till SSRI och/eller citalopram i endera $\geq 1\%$ av patienterna i dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier, eller efter marknadsintroduktion. Frekvensen av biverkningarna definieras som: Mycket vanliga ($> 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighet, anafylaktisk reaktion

Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Inadekvat sekretion av ADH
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit, viktninskning, förlorad matlust
	Mindre vanliga	Ökad aptit, viktökning
	Sällsynta	Hyponatremi
	Ingen känd frekvens	Hypokalemi
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Sömnstörningar
	Vanliga	Agitation, minskad libido, ångest, nervositet, konfusion, orgasmsvårigheter (kvinnor), onormala drömmar, apati
	Mindre vanliga	Aggression, personlighetsförändring, hallucinationer, mani, eufori
	Sällsynta	Ökad libido
	Ingen känd frekvens	Panikattacker, tandgnissling, rastlöshet, suicidtankar, suicidalt beteende ¹
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Somnolens, sömnlöshet, huvudvärk
	Vanliga	Tremor, parestesier, yrsel, uppmärksamhetsstörningar, migrän, störningar i smaksinnets funktion, koncentrationssvårigheter, amnesi
	Mindre vanliga	Synkope
	Sällsynta	Konvulsioner grand mal, dyskinesi, smakförändringar, serotonergt syndrom
	Ingen känd frekvens	Konvulsioner, extrapyramidala symtom, akatysi, problem med rörelse (sk movement disorder)
Ögon	Mycket vanliga	Ackomoderationsstörningar
	Mindre vanliga	Mydriasis
	Ingen känd frekvens	Synstörningar
Öron och balansorgan	Vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Bradykardi, takykardi
	Mycket sällsynta	Supraventrikulär arytmi
	Ingen känd frekvens	QT-förlängning, ventrikulär arytmi inklusive torsade de pointes
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, hypotension
	Sällsynta	Blödning
	Ingen känd frekvens	Ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröst-korg och mediastinum	Vanliga	Gäspningar, sinuit, rinit
	Sällsynta	Hosta
	Ingen känd frekvens	Näsblödning
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet, illamående
	Vanliga	Diarré, kräkningar, förstoppning, dyspepsi, buksmärta, flatulens, ökad salivering
	Ingen känd frekvens	Blödning i magtarmkanalen (inklusive rektalblödning)
Lever och gallvägar	Sällsynta	Hepatit
	Ingen känd frekvens	Onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Ökad svettning
	Vanliga	Klåda
	Mindre vanliga	Nässelutslag, alopeci, utslag, purpura, fotosensitivitet
	Ingen känd frekvens	Ekkymos, angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi, artralgi
Njurar och urinvägar	Vanliga	Riklig urinutsöndring
	Mindre vanliga	Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Impotens, ejakulationsstörningar, oförmåga att ejakulera, menstruationssmärter

	Mindre vanliga	Kvinnor: kraftig menstruation
	Ingen känd frekvens	Kvinnor: metrorragi, postpartumblödning ² Män: priapism, galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni
	Vanliga	Trötthet
	Mindre vanliga	Ödem
	Sällsynta	Feber, allmän sjukdomskänsla

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

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

Frakturer

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

Förlängt QT-intervall

Förlängt QT-intervall och ventrikulära arytmier, inklusive torsade de pointes, har rapporterats efter marknadsintroduktion. Dessa fall har huvudsakligen rapporterats hos kvinnor med hypokalemi, tidigare fall av förlängt QT-intervall, eller tidigare hjärtsjukdom (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 och 5.1).

Utsättningsymtom vid avbrytande av behandling med SSRI

Avbrytande av citalopram (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningsymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesi), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell instabilitet, irritabilitet och synstörningar är de mest vanligt rapporterade symtomen. I allmänhet är dessa symtom milda till måttliga och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de vara svåra och/eller ha förlängd duration. Därför rekommenderas ett stegvis utsättande när behandlingen med citalopram ska avslutas (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea.
Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

Toxicitet

Erfarenhet av överdosering med citalopram är begränsad och i många fall är samtidig överdos av andra läkemedel eller alkohol inblandat. Dödsfall efter överdosering av enbart citalopram har rapporterats, men i majoriteten av fallen har överdosering av andra läkemedel varit inblandade.

Symtom

Följande symtom har setts i rapporterade överdoser av citalopram: konvulsioner, takykardi, somnolens, förlängning av QT-intervallet, koma, kräkningar, tremor, hypotension, hjärtstillestånd, illamående, serotonergt syndrom, agitation, bradykardi, yrsel, grenblock, QRS-förlängning, hypertension, mydriasis, torsade de pointes, stupor, svettning, cyanos, hyperventilering och arteriella och ventrikulära arytmier.

Behandling

Det finns ingen känd specifik antidot mot citalopram. Behandlingen ska vara symtomatisk och understödande. Aktivt kol, ett osmotiskt verkande laxermedel (såsom natriumsulfat) och ventrikeltömning bör övervägas. Om medvetandegraden är sänkt bör patienten intuberas. EKG och övervakning av vitala funktioner rekommenderas. EKG-övervakning tillråds vid överdos hos patienter med kongestiv hjärtsvikt eller bradyarytmi, hos patienter som samtidigt behandlas med 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: Antidepressiva medel, selektiva serotoninåterupptagshämmare
ATC-kod: N06AB04

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Toleransutveckling mot citaloprams hämmande effekt av 5-HT-återupptaget förekommer inte under långtidsbehandling. Den antidepressiva effekten är sannolikt kopplad till den specifika hämningen av återupptag av serotonin i hjärnans neuroner. Citalopram har nästan ingen effekt på det neurala återupptaget av noradrenalin, dopamin och gammaaminosmörtsyra. Citalopram uppvisar ingen eller mycket låg affinitet till kolinerga receptorer, histaminreceptorer och flera olika adrenerga, serotonerga och dopaminerga receptorer. Citalopram är ett bicykliskt isobensofuranderivat som inte är kemiskt besläktat med tricykliska, tetracykliska eller andra tillgängliga antidepressiva. Huvudmetaboliterna av citalopram är också selektiva serotoninåterupptagshämmare, fast i mindre utsträckning. Metaboliterna anses inte bidra till den övergripande antidepressiva effekten.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna egenskaper hos den aktiva substansen

Absorption

Citalopram absorberas snabbt efter oral administrering. Maximal plasmakoncentration erhålls efter i genomsnitt 4 (1-7) timmar. Absorptionen påverkas ej av födointag. Oral biotillgänglighet är ungefär 80 %.

Distribution

Distributionsvolymen är 12 - 17 l/kg. Plasmaproteinbindningen för citalopram och dess metaboliter är mindre än 80 %.

Metabolism

Citalopram metaboliseras till demetylcitalopram, didemetylcitalopram, citalopram-N-oxid och till ett deaminerat propionsyraderivat. Propionsyraderivatet är farmakologiskt inaktivt. Demetylcitalopram, didemetylcitalopram och citalopram-N-oxid är selektiva serotoninåterupptagshämmare, fast svagare än modersubstansen.

Citalopram metaboliseras huvudsakligen av CYP2C19. Även CYP3A4 och CYP2D6 kan inverka på metabolismen i viss utsträckning.

Eliminering

Halveringstiden i plasma är ca 1½ dygn. Systemisk plasmaclearance är ca 0,3 - 0,4 l/min och efter en oral administrering är plasmaclearance ca 0,4 l/min.

Citalopram elimineras främst via levern (85 %) men även delvis via njurarna (15 %). 12 - 23 % av given dos utsöndras oförändrat i urin. Hepatiskt clearance är ca 0,3 l/min och renalt clearance är 0,05 - 0,08 l/min.

Steady-statekoncentrationer uppnås efter 1 - 2 veckor. Ett linjärt samband har visats mellan administrerad dos och plasmahalten vid steady state. Vid en dos på 40 mg per dag nås en medelkoncentration i plasma på ca 300 nmol/l. Det finns ingen tydlig korrelation mellan plasmakoncentrationer av citalopram och terapeutisk respons eller biverkningar.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (≥ 65 år)

Längre halveringstider och minskade clearancevärden på grund av en minskad metabolism har visats.

Nedsatt leverfunktion

Citalopram elimineras långsammare hos patienter med nedsatt leverfunktion. Halveringstiden är ca två gånger längre och steady state -koncentrationerna av citalopram är ungefär två gånger högre än hos patienter med normal leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion har en längre halveringstid och en liten ökning i exponeringen av citalopram observerats. Citalopram elimineras långsammare, utan betydande effekt på citaloprams farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Fosfolipidos i flera organ har observerats vid upprepade tillförelser till råttor. Effekten är reversibel vid utsättning. I djurförsök har ackumulering av fosfolipider setts i långtidsstudier med många katjon-amfifila läkemedel. Den kliniska relevansen av dessa fynd är oklar.

Reproduktionstoxikologiska studier hos råttor har visat skelettanomalier hos avkomman, men ingen ökad missbildningsfrekvens. Effekterna kan vara relaterade till den farmakologiska aktiviteten eller en följd av toxicitet hos modern. Peri- och postnatale studier har visat minskad överlevnad hos avkomman under digivningsperioden. Den potentiella risken för människor är okänd.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna

Mannitol

Mikrokristallin cellulosa

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Dragering

Hypromellos

Makrogol 6000

Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Aluminium-blister i förpackningar på 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 och 100 x 1 (unit dose) tabletter. Läkemedlen finns även att få i storlekar på 100 filmdragerade tabletter förpackade i plastburkar av HDPE och försedda med lock av PP, samt i storlekar på 250 och 500 filmdragerade tabletter förpackade i plastburkar av HDPE och försedda med lock av LDPE.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
D-89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 16861
20 mg: 16862
40 mg: 16863

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.2.2002
Datum för den senaste förnyelsen: 20.8.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.1.2021