

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Citalopram Actavis 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Citalopram Actavis 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Citalopram Actavis 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Citalopram Actavis 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,495 mg sitalopraamihydrobromidia, vastaten 10 mg sitalopraamia.

Citalopram Actavis 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 24,99 mg sitalopraamihydrobromidia, vastaten 20 mg sitalopraamia.

Citalopram Actavis 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 49,98 mg sitalopraamihydrobromidia, vastaten 40 mg sitalopraamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Citalopram Actavis 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Pyöreä, valkoinen tabletti, jonka halkaisija on 6 mm.

Citalopram Actavis 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Pyöreä, valkoinen, jakourallinen tabletti, jonka halkaisija on 8 mm.

Citalopram Actavis 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Pyöreä, valkoinen, jakourallinen tabletti, jonka halkaisija on 10 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vakavien masennustilojen hoito.
Paniikkihäiriön ja siihen mahdollisesti liittyvän julkisten paikkojen pelon hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Sitalopraami annostellaan kerran päivässä, joko aamulla tai illalla.
Tabletit voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai ilman ruokaa, nesteen kera.

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Sitalopraamia ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille, koska sen turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi tietoa tässä populaatiossa (ks. kohta 4.4).

Vakavien masennustilojen hoito:

Aikuiset:

Sitalopraamia otetaan 20 mg kerran vuorokaudessa suun kautta.

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

Antidepressiivistä vastetta ei ole odotettavissa ennen kuin hoidon aloittamisesta on kulunut vähintään kaksi viikkoa. Hoitoa olisi jatkettava kunnes potilas on pysynyt oireettomana 4 - 6 kuukauden ajan.

Paniikkihäiriö:

Aikuiset:

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

lääkkäät potilaat (> 65-vuotiaat):

lääkäiden potilaiden annos on puolet suositeltavasta vuorokausiannoksesta, esim. 10 - 20 mg vuorokaudessa. Suositeltava enimmäisannos iäkkäille on 20 mg vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta:

Annoksen pienentämistä ei vaadita jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma alle 20 mg/min, ks. kohta 4.4) kärsivien potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

Maksan vajaatoiminta:

Aloituseräannokseksi 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.

Potilaat, joiden CYP2C19-metabolia on hidasta:

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

SSRI-lääkityksen lopettamisen yhteydessä havaitut vieroitusoireet

Lääkityksen äkillistä lopettamista on vältettävä. Sitalopraamihoitoa lopetettaessa annostusta on pienennettävä vähitellen yhden tai kahden viikon välein vieroitusoireiden riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos potilaalle ilmaantuu hoidon lopettamisen yhteydessä tapahtuvan annoksen pienentämisen seurauksena sietämättömiä oireita, potilaalle aiemmin määrätyn annoksen käytön jatkamista voidaan harkita. Lääkäri voi tämän jälkeen jatkaa annostuksen pienentämistä aiempaa hitaammin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (sitalopraamille) tai apuaineille (ks. kohta 6.1).
- MAO:n (monoamiinioksidaasin) estäjät:

- Osassa tapauksista esiintyi serotoniini-oireyhtymää muistuttavia oireita.
- Sitalopraamia ei tule antaa potilaille, jotka saavat monoamiinioksidiaasin (MAO) estäjiä, mukaan lukien selegiliini, jonka annos ylittää 10 mg vuorokaudessa.
- Sitalopraamihoitoa ei voida aloittaa ennen kuin 14 päivää on kulunut irreversiibelin MAO:n estäjän käytön lopettamisesta, tai ennen kuin reversiibelin MAO:n (reversiibelin monoamiinioksidiaasi tyyppi A:n) estäjän käytön lopettamisesta on kulunut tuotetiedoissa ilmoitettu aika. MAO:n estäjähoitoa ei tule aloittaa, ennen kuin sitalopraamihoidon lopettamisesta on kulunut seitsemän päivää (ks. kohta 4.5).
- Sitalopraami on vasta-aiheista yhdistelmänä linetsolidin kanssa, ellei ole mahdollisuutta potilaan tarkkaan seurantaan ja verenpaineen tarkkailuun (ks. kohta 4.5).
- Sitalopraamia ei saa antaa pimotsidia käyttäville potilaille (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

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

Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

Sitalopraamia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhan yrityksiä 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 aikavalin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset.

Itsemurha/itsemurha-ajatuksien tai masennuksen paheneminen

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

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

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilaille 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/psikomotorinen levottomuus

SSRI-/SNRI-lääkkeiden käyttöön on liittynyt akatisian kehittymistä, mille on tyypillistä subjektiivisesti epämiellyttävä tai ahdistava levottomuus ja liikkumisen tarve, johon liittyy usein kyvyttömyys istua tai seistä paikallaan. Tällaista esiintyy todennäköisimmin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita, annoksen suurentaminen saattaa olla haitallista.

Diabetes

Diabetespotilaiden sokeritasapaino saattaa muuttua SSRI hoidon aikana. Insuliinin ja/tai suun kautta otettavan sokeritautilääkkeen annosta on tarvittaessa muutettava.

Kouristuskohtaukset

Masennuslääkkeiden käyttöön liittyy kouristuskohtausten mahdollinen riski. Sitalopraamihoito tulee lopettaa, jos potilaalle 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.

SSRI-lääkityksen lopettamisen yhteydessä havaitut vieroitusoireet

Vieroitusoireet ovat hoidon lopettamisen yhteydessä yleisiä, etenkin jos hoito lopetetaan 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. Vieroitusoireiden riski saattaa olla riippuvainen useista tekijöistä, kuten hoidon kestosta ja annostuksesta sekä annostuksen pienentämisnopeudesta. Yleisimmin ilmoitettuja reaktioita ovat huimaus, aistihäiriöt (mukaan lukien parestesiat), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja voimakkaat unet), kiihtyneisyys tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, tunteiden epävakaus, ärtyisyys ja näköhäiriöt. Nämä oireet ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita, mutta osalla potilaista ne voivat olla vaikea-asteisia. Oireet ilmaantuvat tavallisesti ensimmäisinä hoidon lopettamisen jälkeisinä päivinä, mutta tällaisia oireita on ilmoitettu hyvin harvinaisissa tapauksissa esiintyneen potilailla, jotka ovat epähuomiossa jättäneet annoksen ottamatta. Oireet ovat yleensä lieviä ja häviävät tavallisesti kahden viikon kuluessa, mutta osalla potilaista ne saattavat pitkittyä (2 - 3 kuukautta tai pidempään). Sitalopraamin käyttö suositellaan siksi lopettamaan pienentämällä annosta vähitellen usean viikon tai kuukauden mittaisen ajanjakson aikana, potilaan tarpeen mukaan (ks. kappale ”SSRI-lääkityksen lopettamisen yhteydessä havaitut vieroitusoireet” kohdassa 4.2).

Sähköhoito (ECT)

Sitalopraamin ja sähköhoidon samanaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi tietoa, joten varovaisuutta on noudatettava.

Reversiibelit, selektiiviset MAO-A:n estäjät

Sitalopraamin käyttöä yhdistelmänä MAO-A:n estäjien kanssa ei yleensä suositella serotoniinioireyhtymän ilmaantumisvaaran vuoksi (ks. kohta 4.5).

Tiedot epäselektiivisten, irreversiibelien MAO:n estäjien samanaikaisesta käytöstä, ks. kohta 4.5.

Mania

Sitalopraamia tulee antaa varoen potilaille, joilla on ollut kaksisuuntainen mielialahäiriö. Potilaan tila saattaa muuttua maaniseen suuntaan. Sitalopraamihoito on lopetettava, jos potilas siirtyy maaniseen vaiheeseen.

Verenvuoto

SSRI-hoidon yhteydessä on raportoitu pidentyneestä vuotoajasta ja/tai verenvuotohäiriöistä, kuten mustelmista, gynekologisista verenvuodoista, maha-suolikanavan verenvuodoista ja muista ihon tai limakalvojen verenvuodoista (ks. kohta 4.8). Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa SSRI-valmisteita käyttäviä potilaita, jotka saavat samanaikaisesti sellaisia lääkeaineita, joiden tiedetään vaikuttavan verihituleiden toimintaan, tai muita sellaisia lääkeaineita, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä. Sama koskee potilaita, joilla on aiemmin ollut vuotohäiriöitä (ks. kohta 4.5).

Serotoniinioireyhtymä

SSRI-valmisteita käyttävillä potilailla on harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu esiintyneen serotoniinioireyhtymä. Tämän tilan kehittymisen merkinä voi esiintyä eri oireita samanaikaisesti, kuten agitaatiota, vapinaa, pakkoliikkeitä ja kuumetta. Sitalopraamihoito on tällöin keskeytettävä ja aloitettava oireenmukainen hoito välittömästi.

Serotonergiset lääkkeet

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

Paradoksaalinen ahdistuneisuus

Jotkut paniikkihäiriöpotilaat voivat kokea paniikkioireiden lisääntymistä hoidon alussa. Tämä paradoksaalinen reaktio häviää yleensä kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Hoito suositellaan aloittamaan pienellä annoksella, jotta paradoksaalisen ahdistuneisuuden todennäköisyys vähenee (ks. kohta 4.2)

Psykoosi

Masentuneilla psykoosipotilailla psykoosin oireet saattavat lisääntyä hoidon aikana.

Hyponatremia

Hyponatremiaa, joka on todennäköisesti aiheutunut antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymästä, on raportoitu harvinaisena haittavaikutuksena SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä ja se korjaantuu yleensä hoidon lopettamisen jälkeen. Riski saattaa olla erityisen suuri iäkkäillä naispotilailla.

Mäkikuisma

Haittavaikutukset ovat tavallisempia käytettäessä sitalopraamia samanaikaisesti mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa. Siten sitalopraamia ja mäkikuismavalmisteita ei tule ottaa samanaikaisesti. (ks. kohta 4.5).

Annoksen titraaminen

Hoidon alkuvaiheessa voi esiintyä unettomuutta ja agitaatiota. Annoksen titraamisesta voi olla apua.

QT-ajan pidentyminen

Sitalopraami aiheuttaa annos-riippuvaisesti QT-ajan pidentymistä. Kauppaantulon jälkeen on raportoitu tapauksia QT-ajan pidentymisestä ja kammiooperäisistä rytmihäiriöistä (mukaan lukien torsades 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Vasta-aiheiset yhdistelmät

MAO:n estäjät

Sitalopraamin ja MAO:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa johtaa vaikea-asteisten haittavaikutusten, kuten serotoniinioireyhtymän, ilmaantumiseen (ks. kohta 4.3).

Vakavia ja joskus jopa kuolemaan johtaneita yhteisvaikutuksia on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet sitalopraamia ja MAO:n estäjiä samanaikaisesti, mukaan lukien irreversiibeli MAO:n estäjä selegiliini ja reversiibelit MAO:n estäjät linetsolidi ja moklobemidi sekä potilailla, jotka ovat hiljattain lopettaneet SSRI-valmisteen käytön ja aloittaneet MAO:n estäjän käytön.

Farmakodynaamisen tason serotoniinioireyhtymätapauksia on raportoitu sitalopraamin ja moklobemidin käytön yhteydessä.

Joissakin tapauksissa esiintyi serotoniinioireyhtymän kaltaisia oireita. Serotoniinioireyhtymän oireet: hypertermia, vapina, voimakas hikoilu, jäykkyys, pakkoliikkeet, autonomisen hermoston häiriöt ja mahdollisesti elintoimintojen nopeat vaihtelut, sekavuus, ärtyneisyys ja agitaatio. Jos tila saa kehittyä ilman hoitoa, voivat seurauksena olla kuolema johtuen rbdomyolyyysistä, kuumeesta ja akuutista monielinvauriosta, deliriumista ja koomasta.

Pimotsidi

2 mg:n pimotsidikerta-annoksen antaminen 11 vuorokauden ajan raseemista sitalopraamia 40 mg/vrk samanaikaisesti käyttäville tutkimuspotilaille aiheutti pimotsidin AUC- ja C_{max} -arvojen suurenemista, mutta sitä ei esiintynyt johdonmukaisesti koko tutkimuksen ajan. Pimotsidin ja sitalopraamin samanaikainen käyttö johti QT-ajan pitenemiseen keskimäärin noin 10 millisekunnilla. Sitalopraamin ja pimotsidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista pienten pimotsidiannosten käytön yhteydessä havaittujen yhteisvaikutusten vuoksi.

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), jne., on vasta-aiheista.

Varotoimia edellyttävät yhdistelmät

Selegiliini (selektiivinen MAO-B:n estäjä)

Farmakokineettisessä/farmakodynaamisessa yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa annettiin samanaikaisesti sitalopraamia (20 mg vuorokaudessa) ja selegiliiniä (10 mg vuorokaudessa) (selektiivinen MAO-B:n estäjä), ei todettu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. Sitalopraamin ja selegiliinin (yli 10 mg:n vuorokausiannoksina) samanaikaista käyttöä ei suositella.

Buspironi

Sitalopraamin ja buspironin käytössä on raportoitu farmakodynaamisella tasolla serotoniinireseptoriryhmätyyppejä.

Serotonergiset lääkevalmisteet

Litium ja tryptofaani: Kliinisissä tutkimuksissa ei todettu farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, kun sitalopraamia annettiin samanaikaisesti litiumin kanssa. Vaikutusten on kuitenkin raportoitu voimistuneen, kun SSRI-lääkkeitä on käytetty litiumin tai tryptofaanin kanssa, ja tämän vuoksi sitalopraamin samanaikaisessa käytössä näiden lääkevalmisteiden kanssa on oltava varovainen. Litiumpitoisuuksien rutiiniluonteista seuranta on jatkettava tavanomaiseen tapaan.

Serotonergisten lääkevalmisteiden (esim. tramadol, sumatriptaanin) samanaikainen käyttö saattaa johtaa 5-HT:hen liittyvien vaikutusten voimistumiseen. Sitalopraamin ja 5HT-agonistien, kuten sumatriptaanin ja muiden triptaanien, samanaikaista käyttöä ei suositella, ennen kuin lisätieto on saatavilla (ks. kohta 4.4).

Verenvuoto

Varovaisuutta tulee noudattaa sellaisten potilaiden kohdalla, jotka saavat samanaikaisesti hoitoa antikoagulantteilla, verihiutaleiden toimintaan vaikuttavilla lääkeaineilla esim. tulehduskipulääkkeillä, asetyyliäsalisylihapolla, dipyridamolilla ja tiklopidiinilla tai muilla lääkeaineilla, jotka voivat lisätä verenvuodon vaaraa (esim. atyyppiset antipsykootit, fentiatsiinit, trisykliset masennuslääkkeet) (ks. kohta 4.4).

Kouristuskynnystä alentavat lääkevalmisteet

SSRI-lääkkeet saattavat alentaa kouristuskynnystä. Muiden kouristuskynnystä mahdollisesti alentavien lääkevalmisteiden (esim. masennuslääkkeiden [trisyklisten masennuslääkkeiden, SSRI-lääkkeiden], neuroleptien (fentiatsiinien, tioksanteenien ja butyrofenonien), meflokiinin, bupropionin ja tramadol) samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen.

Sähköhoito (ECT)

Sähköhoidon ja sitalopraamin yhdistelmäkäytön riskejä tai hyötyjä ei ole selvitetty kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.4).

Neuroleptit

Sitalopraamin käytöstä saatu kokemus ei ole osoittanut kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia neuroleptien kanssa. Muiden SSRI-valmisteiden tapaan farmakodynaamisten yhteisvaikutusten mahdollisuutta ei kuitenkaan voida sulkea pois.

Mäkikuisma

Haittavaikutukset ovat tavallisempia käytettäessä sitalopraamia samanaikaisesti mäkikuisma-valmisteiden (*Hypericum perforatum*) kanssa (ks. kohta 4.4). Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

Alkoholi

Sitalopraamilla ja alkoholilla ei ole havaittu olevan farmakodynaamisia eikä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Sitalopraamin ja alkoholin samanaikaista käyttöä ei kuitenkaan suositella.

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 entsyymin. 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 lääkkeiden vaikutukset sitalopraamin farmakokinetiikkaan:

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

Litium

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

Simetidiini, omepratsoli ja muut CYP2C19:n estäjät

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

Essitalopraamin (sitalopraamin aktiivinen enantiomeeri) samanaikainen käyttö kerran vuorokaudessa otettavien 30 mg:n omepratsoliannosten (CYP2C19-estäjä) kanssa johti plasman essitalopraamipitoisuuksien kohtalaiseen (noin 50 %) suurenemiseen. CYP2C19-estäjien (esim. omepratsolin, esomepratsolin, fluvoksamiinin, lansopratsolin, tiklopidiinin) tai simetidiinin samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen. Haittavaikutus seurannan perusteella sitalopraamiannosta saattaa olla tarpeen pienentää samanaikaisen käytön aikana.

Sitalopraamin vaikutukset muiden yhdisteiden farmakokinetiikkaan:

Sitalopraami ja demetyylisitalopraami estävät tuskin lainkaan isoentsyymejä CYP2C9, CYP2E1 ja CYP3A4 ja estävät vain heikosti isoentsyymejä CYP1A2, CYP2C19 ja CYP2D6 verrattuna voimakkaiksi estäjiksi varmistettuihin muihin SSRI-lääkkeisiin.

Näin ollen muutoksia ei havaittu tai havaitut muutokset olivat vain kliinisesti merkityksettömän vähäisiä, kun sitalopraamia annettiin CYP1A2-substraattien (klotsapiinin ja teofylliinin), CYP2C9-substraattien (varfariinin), CYP2C19-substraattien (imipramiinin ja mefenytoiinin), CYP2D6-substraattien (sparteiinin, imipramiinin, amitriptyliinin, risperidonin) ja CYP3A4-substraattien (varfariinin, karbamatsepiinin (ja sen metaboliitin karbamatsepiiniepoksidin) ja triatsolaamin) kanssa.

Plasman proteiineihin sitoutumisesta johtuvia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.

CYP2D6-estäjät

Essitalopraami (sitalopraamin aktiivinen enantiomeeri) on CYP2D6-entsyymin estäjä.

Sitalopraamin samanaikaisessa käytössä pääasiassa tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien

lääkevalmisteiden kanssa suositellaan noudattamaan varovaisuutta samoin kuin sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden terapeuttinen indeksi on kapea, esim. flekainidi, propafenoni ja metoprololi (sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettynä), tai joidenkin keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa käytettynä, jos ne metaboloituvat pääasiassa CYP2D6-entsyymin välityksellä, kuten masennuslääkkeistä esim. desipramiini, klomipramiini ja nortriptyliini tai psykoosilääkkeistä esim. risperidoni, tioridatsiini ja haloperidoli. Annosta saattaa olla tarpeen säätää. Käyttö yhdistelmänä metoprololin kanssa johti plasman metoprololipitoisuuden kaksinkertaistumiseen, mutta metoprololin vaikutus terveiden vapaaehtoisten verenpaineeseen ja sydämen rytmiiin ei voimistunut tilastollisesti merkitsevästi.

Desipramiini, imipramiini

Farmakokineettisessä tutkimuksessa ei havaittu sitalopraami- tai imipramiinipitoisuuksien muutoksia, vaikka desipramiinin, joka on imipramiinin päämetaboliitti, pitoisuus suurentui. Kun desipramiinia on annettu samanaikaisesti sitalopraamin kanssa, desipramiinin pitoisuuden on havaittu suurentuvan plasmassa. Desipramiiniannoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

Levomepromatsiini, digoksiini, karbamatsepiini

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

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Laajat tiedot (yli 2500 altistuneesta raskaudesta) eivät viittaa sitalopraamin epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Sitalopraamia voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen, kun seuraavassa mainitut tiedot otetaan huomioon.

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.

Vastasyntyntyyttä on seurattava, jos äiti on käyttänyt sitalopraamia raskauden loppuvaiheeseen saakka, etenkin viimeisen raskauskolmanneksen aikana. Hoidon äkillistä keskeyttämistä raskauden aikana on vältettävä.

Vieroitusoireita on raportoitu vastasyntyneillä, joiden äidit ovat käyttäneet selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä raskauden aikana.

Vastasyntyneellä saattaa esiintyä seuraavia oireita, jos äiti on käyttänyt SSRI-/SNRI-lääkkeitä raskauden loppuvaiheessa: hengitysvaikeus, syanoosi, apnea, kouristuskohtaukset, ruumiinlämmön säätelyhäiriöt, syömisvaikeudet, oksentelu, hypoglykemia, hypertonia, hypotonia, hyperrefleksia, vapina, tärinä, ärtyisyys, letargia, jatkuva itku, uneliaisuus ja univaikeudet. Nämä oireet saattavat johtua joko serotonergisistä vaikutuksista tai vieroitusoireista. Komplikaatiot alkavat yleensä heti tai pian (< 24 tunnin kuluessa) syntymän jälkeen.

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 aiheutuvan vaaran arvioimiseksi. Varovaisuutta suositellaan. Imetyksen etujen on ylitettävä mahdolliset lapsen kohdistuvat haitat.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sitalopraamilla on lievä tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Psykyklääkkeet saattavat heikentää arviointikykyä ja reaktionopeutta hätätilassa. Potilaille tulee kertoa näistä vaikutuksista ja heitä tulee varoittaa siitä, että lääke saattaa heikentää heidän ajokykyään tai koneiden käyttökykyään.

4.8 Haittavaikutukset

Sitalopraamin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Niitä esiintyy yleisimmin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana ja ne lievittyvät masennustilan lievittyessä.

Seuraavien haittojen havaittiin esiintyvän suhteessa annokseen: lisääntynyt hikoilu, suun kuivuminen, unettomuus, uneliaisuus, ripuli, pahoinvointi ja uupumus.

Taulukossa esitetään niiden SSRI-lääkkeisiin ja/tai sitalopraamiin liittyneiden haittavaikutusten prosenttiosuudet, joita esiintyi joko $\geq 1\%$:lla kaksoissokkoutettujen lumekontrolloitujen tutkimusten potilailla tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Esiintymistiheydet on määritelty MedDRA-luokituksen mukaan 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 ($\leq 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yliherkkyys, anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Tuntematon	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Vähentynyt ruokahalu, laihtuminen, ruokahaluttomuus
	Melko harvinainen	Lisääntynyt ruokahalu, painon nousu
	Harvinainen	Hyponatremia
	Tuntematon	Hypokalemia
Psykykkiset häiriöt	Yleinen	Agitaatio, sukupuolivietin heikkeneminen, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, sekavuustila, poikkeava orgasmi (naisilla), poikkeavat unet, apatia
	Melko harvinainen	Aggressiivisuus, depersonalisaatio, aistiharhat, mania, euforia, sukupuolivietin voimistuminen
	Tuntematon	Paniikkikohtaukset, hampaiden narskuttelu, levottomuus, itsemurha-ajatukset, itsetuhoisuus ²
Hermosto	Hyvin yleinen	Uneliaisuus, unettomuus, päänsärky

	Yleinen	Vapina, parestesiat, heitehuimaus, huomiokyvyn häiriöt, migreeni, muistamattomuus
	Melko harvinainen	Pyörtyminen
	Harvinainen	Grand mal -kouristukset, dyskinesia, makuainin häiriöt
	Tuntematon	Kouristukset, serotoniini-oireyhtymä, ekstrapyramidaalioireet, akatisia, liikehäiriöt
Silmät	Melko harvinainen	Mydriaasi
	Tuntematon	Näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Tinnitus
Sydän	Hyvin yleinen	Sydämentykytys
	Melko harvinainen	Bradykardia, takykardia
	Tuntematon	QT-ajan piteneminen ¹ , supraventrikulaariset ja ventrikulaariset rytmihäiriöt, mukaan lukien torsades de pointes.
Verisuonisto	Yleinen	Hypertensio
	Harvinainen	Verenvuoto
	Tuntematon	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Haukottelu, nuha, sinuiitti
	Melko harvinainen	Yskä
	Tuntematon	Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Suun kuivuminen, pahoinvointi
	Yleinen	Ripuli, oksentelu, ummetus, dyspepsia, vatskipu, ilmavaivat, lisääntynyt syljeneritys
	Tuntematon	Ruoansulatuselimistön verenvuoto (verenvuoto peräsuolesta mukaan lukien)
Maksa ja sappi	Harvinainen	Hepatiitti
	Tuntematon	Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Lisääntynyt hikoilu
	Yleinen	Kutina
	Melko harvinainen	Urtikaria, alopesia, ihottuma, purppura, valoyliherkkyysreaktiot
	Tuntematon	Ekkymoosit, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskipu, nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Polyuria
	Melko	Virtsaumpi

	harvinainen	
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Impotenssi, ejakulaatiohäiriöt, ejakulaation epäonnistuminen, naisilla: kivuliaat kuukautiset
	Melko harvinainen	Naisilla: runsaat kuukautiset
	Tuntematon	Naisilla: epäsäännölliset kuukautiset. Miehillä: priapismi, galaktorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Uupumus
	Melko harvinainen	Turvotus
	Harvinainen	Kuume

Potilaiden lukumäärä: sitalopraami / lumelääke = 1346 / 545

¹ Kauppaantulon jälkeen on raportoitu tapauksia QT-ajan pidentymisestä ja kammioperäisistä rytmihäiriöistä (mukaan lukien torsades 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).

² Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu sitalopraamihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

SSRI-lääkityksen lopettamisen yhteydessä havaitut vieroitusoireet

Sitalopraamin käytön lopettaminen (etenkin äkillinen lopettaminen) johtaa usein vieroitusoireiden ilmaantumiseen. Huimaus, aistihäiriöt (mukaan lukien parestesiat), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja voimakkaat unet), kiihtyneisyys ja ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, tunne-elämän epävakaus, ärtyisyys ja näköhäiriöt ovat yleisimmät raportoidut oireet. Nämä haitat ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja itsestään rajoittuvia. Osalla potilaista ne saattavat kuitenkin olla vaikea-asteisia ja/tai pitkäkestoisia. Kun sitalopraamihoitoa ei enää tarvita, se on syytä lopettaa annosta vähitellen pienentämällä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Luokkavaikutukset

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.

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

Raportoittujen sitalopraamiyliannosten yhteydessä on havaittu seuraavia oireita: kouristuksia, takykardiaa, uneliaisuutta, QT-ajan pitenemistä, kooma, oksentelua, vapinaa, hypotensio, pyörtyminen, sydänpysähdys, pahoinvointi, serotoniinioireyhtymä, agitaatio, bradykardia, heitehuimaus, haarakatkos, QRS-ajan piteneminen, hypertensio, mydriaasi, kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes), tokkuraisuus, hikoilu, mielentilan muutokset, syanoosi,

hyperventilaatio, neuromuskulaarinen yliaktiivisuus, hyperpyreksia ja eteis- ja kammioperäiset rytmihäiriöt.

Rabdomyolyysi on harvinaista.

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 harvalyöntisyyttä, 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:n, serotoniinin) takaisinottoa estävä vaikutus.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset ominaisuudet

Toleranssia sitalopraamin aikaansaamalle 5-HT:n takaisinoton estolle ei kehity pitkäaikaisenkaan hoidon aikana. Antidepressiivinen teho liittyy todennäköisesti serotoniinin takaisinoton spesifiseen estoon aivoneuroneissa.

Sitalopraamilla ei ole juurikaan vaikutusta noradrenaliinin, dopamiinin eikä gamma-aminovoihapon neuronaaliseen takaisinottoon. Sitalopraamin affiniteetti kolinergisiin, histaminergisiin ja useisiin eri adrenergisiin, serotonergisiin tai dopaminergisiin reseptoreihin on vähäinen tai olematon.

Sitalopraami on bisyklinen isobentsofuraanijohdannainen, joka ei ole kemiallisesti sukua trisyklisille ja tetrasyklisille masennuslääkkeille tai muille 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

Imeytyminen

Sitalopraami imeytyy nopeasti suun kautta annettuna. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan keskimäärin 4 (1-7) tunnissa. Ruokailu ei vaikuta imeytymiseen. Lääkkeen biologinen hyväksikäytettävyys suun kautta otettuna on n. 80 %.

Jakautuminen

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

Metabolia

Sitalopraami metaboloituu demetyylisitalopraamiksi, didemetyylisitalopraamiksi, sitalopraami-N-oksidiiksi ja deaminoiduksi propionihappojohdannaiseksi. Propionihappojohdannainen on farmakologisesti inaktiivinen. Demetyylisitalopraami, didemetyylisitalopraami, ja sitalopraami-N-oksidi ovat selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä, jotka tosin ovat heikompia kuin sitalopraami.

Tärkein metaboloivista entsyymeistä on CYP2C19, mutta myös CYP3A4 ja CYP2D6 ovat mahdollisia.

Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on noin 1 ½ päivää. Systemisen annon jälkeen plasmapuhdistuma on noin 0,3 - 0,4 l/min, ja suun kautta annostelun jälkeen plasmapuhdistuma on n. 0,4 l/min. Sitalopraami eliminoituu suurimmaksi osaksi maksan kautta (85 %) mutta myös osin munuaisten kautta (15 %). 12 - 13 % annostelusta sitalopraamista eliminoituu muuttumattomana virtsaan. Maksan puhdistuma on noin 0,3 l/min ja munuaisten 0,05 - 0,08 l/min.

Vakaan tason pitoisuus plasmassa saavutetaan 1 - 2 viikon kuluttua. Vakaan tason pitoisuuden ja annoksen välillä on lineaarinen suhde. Annoksen ollessa 40 mg päivässä, keskimääräinen sitalopraamipitoisuus plasmassa on n. 300 nmol/l. Sitalopraamipitoisuuden ja terapeuttisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei ole selvää yhteyttä.

Potilaasta johtuvat ominaisuudet

Iäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)

Iäkkäillä potilailla puoliintumisaika on pidempi ja puhdistuma pienempi, mikä johtuu hitaammasta metaboliasta.

Maksan vajaatoiminta

Sitalopraamin eliminaatio on hitaampaa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Sitalopraamin puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin kaksinkertainen ja vakaan tason plasmatasot keskimäärin kaksi kertaa niin korkeat kuin potilailla, joilla on normaali maksan toiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Sitalopraamin eliminaatio on hitaampaa potilailla joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Tällä ei kuitenkaan ole merkittävää vaikutusta sitalopraamin farmakokinetiikalle. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 20 ml/min) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole tietoa.

Polymorfismi

Hitailta CYP2C19-metaboloijilla sitalopraamin pitoisuus plasmassa on ollut kaksinkertainen verrattuna normaalin metabolian omaaviin henkilöihin. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla ei havaittu muutoksia lääkeainepitoisuuksissa (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa ei ole nähty viitteitä, että sitalopraami olisi haitallinen ihmisille. Tämä perustuu tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuuskokeisiin, toksisuustutkimuksiin toistuvalla annostelulla, geenitoksisuustutkimuksiin ja karsinogeenisuustutkimuksiin. Rotilla havaittiin fosfolipidoosia useissa elimissä toistuvilla annoksilla tehdyissä kokeissa. Tämä korjaantuva

vaikutus tunnetaan useilla lipofiilillä amiineilla ja sitä ei voitu yhdistää elimellisiin tai toiminnallisiin vaikutuksiin. Kliininen merkitys on epäselvä. Sikiötoksisuuskokeissa rotilla todettiin luuston epämuodostumia suurilla, emolle toksisilla sitalopraamiannoksilla. Tämä vaikutus saattaa mahdollisesti olla suhteessa farmakologiseen aktiivisuuteen, tai saattaa olla epäsuora vaikutus emoon kohdistuvasta toksisuudesta. Mahdollisesta riskistä ihmisille ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Mannitoli

Mikrokiteinen selluloosa

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Makrogoli 6000

Titaanidioksidi (E171)

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 koot

Citalopram Actavis 10 mg, 20 mg ja 40 mg tablettien pakkaukset

PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaus:

Pakkaus koot: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 ja 100 tablettia.

100x1 yksittäispakattu läpipainopakkaus.

HDPE tablettipurkki jossa LDPE-korkki:

Pakkaus koot: 30, 60, 100, 250 ja 500 tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Nordic A/S
Ørnegårdsvej 16
DK-2820 Gentofte
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Citalopram Actavis 10 mg: 21105
Citalopram Actavis 20 mg: 21106
Citalopram Actavis 40 mg: 21107

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.10.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.3.2012