

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Citalopram Orion 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Citalopram Orion 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Citalopram Orion 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 mg tabletti: 1 tabletti sisältää sitalopraamihydrobromidia vastaten 10 mg sitalopraamia.  
20 mg tabletti: 1 tabletti sisältää sitalopraamihydrobromidia vastaten 20 mg sitalopraamia.  
40 mg tabletti: 1 tabletti sisältää sitalopraamihydrobromidia vastaten 40 mg sitalopraamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Laktoosimonohydraatti: 10 mg tabl.: n. 23 mg, 20 mg tabl.: n. 46 mg, 40 mg tabl.: n. 91 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Tablettien kuvaus:

- 10 mg tabl.: valkoinen, kaksoiskupera, pyöreä, kalvopäällystetty tabletti, koodi A toisella, ja 05 toisella puolella.
- 20 mg tabl.: valkoinen, kaksoiskupera, kapselin muotoinen, kalvopäällystetty tabletti, koodi A toisella ja 06 toisella puolella (jakoura 0 ja 6 välissä). Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.
- 40 mg tabl.: valkoinen, kaksoiskupera, kapselin muotoinen, kalvopäällystetty tabletti, koodi A toisella ja 07 toisella puolella (jakoura 0 ja 7 välissä). Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Masennustilat
- Paniikkihäiriö, johon voi liittyä julkisten paikkojen pelko
- Masennustilan uudelleenpuhkeamisen ennaltaehkäisevä hoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Masennus:*

Aikuiset: Sitalopraamia otetaan 20 mg kerran vuorokaudessa suun kautta.

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

##### *Paniikkihäiriö:*

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

##### *Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat):*

Iäkkäiden potilaiden annos on puolet suositeltavasta vuorokausiannoksesta, esim. 10-20 mg

vuorokaudessa. Suositeltava enimmäisannos iäkkäille on 20 mg vuorokaudessa.

#### *Pediatriset potilaat:*

Sitalopraamia ei tule käyttää lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Lievässä ja keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa annosta ei tarvitse muuttaa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole riittävästi tietoa (ks. kohta 4.4).

#### *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.

#### *Potilaat, joiden CYP2C19-metabolia on hidasta:*

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

#### *Hoidon kesto:*

Masennusta poistava vaikutus alkaa yleensä vasta 2–4 viikon jälkeen. Oireiden hävittyä hoitoa pitää yleensä jatkaa vähintään 6 kuukauden ajan. Toistuvan (yksisuuntainen) masennuksen hoitoa voi olla tarpeen jatkaa useita vuosia.

Sitalopraamin maksimivaikutus paniikkihäiriön hoidossa saavutetaan noin 3 kuukauden jälkeen. Potilaan yksilöllisen vasteen mukaan hoitoa voi olla tarpeen jatkaa useiden kuukausien ajan.

Sitalopraamihoito on lopetettava asteittain. Annosta suositellaan pienennettävän asteittain 1–2 viikon aikana.

#### *Käytön lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet:*

Äkillistä hoidon lopettamista pitäisi välttää. Lääkkeen lopettamisesta johtuvien oireiden riskin pienentämiseksi sitalopraamin annosta on pienennettävä asteittain vähintään 1–2 viikon aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Mikäli annoksen pienentämisen tai lääkehoidon lopettamisen jälkeen ilmaantuu sietämättömiä oireita, tulisi harkita aiempaan annokseen palaamista. Tämän jälkeen lääkäri voi jatkaa annoksen pienentämistä aiempaa hitaammin.

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyyksivaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille valmisteiden apuaineille
- Sitalopraamia ei tule antaa potilaille, jotka saavat monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjiä, mukaan lukien selegiiliiniannokset, jotka ylittävät 10 mg vuorokaudessa. Sitalopraamihoitoa ei voida aloittaa ennen kuin kaksi viikkoa on kulunut irreversiibelin MAO:n estäjän käytön lopettamisesta, tai ennen kuin reversiibelin MAO:n estäjän käytön lopettamisesta on kulunut sen valmisteyhteenvedossa ilmoitettu aika. MAO:n estäjä -hoitoa ei tule aloittaa, ennen kuin sitalopraamihoito lopettamisesta on kulunut viikko (ks. kohta 4.5).
- Sitalopraami on vasta-aiheista yhdistelmänä linetsolidin kanssa, ellei potilaan tilan ja verenpaineen tarkka seuranta ole mahdollista (ks. kohta 4.5)
- Sitalopraami on vasta-aiheinen potilaille, joilla on pidentynyt QT-aika tai synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä
- Sitalopraami on vasta-aiheinen yhteiskäytössä QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa (katso

kohta 4.5).

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

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

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

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

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen.

Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

##### Reversiibelit, selektiiviset MAO-A:n estäjät:

Sitalopraamin ja MAO-A:n estäjien käyttöä yhdistelmänä ei yleensä suositella, koska siihen liittyy serotoniinioireyhtymän ilmaantumisen vaara (ks. kohta 4.5).

Ks. kohdasta 4.5 tietoja ei-selektiivisten irreversiibelien MAO:n estäjien samanaikaisesta käytöstä.

##### Serotonergisesti vaikuttavat lääkkeet:

Sitalopraamia ei pidä käyttää yhtäaikaaisesti serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden, kuten sumatriptaanin ja muiden triptaanien, tramadoln, oksitriptaanin tai tryptofaanin kanssa.

##### Diabetes:

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

##### Epileptiset kohtaukset:

Masennuslääkkeiden käyttöön saattaa liittyä epileptisten kohtausten vaara. Sitalopraamihoitoa ei pidä jatkaa, jos potilas saa epileptisiä kohtauksia. Sitalopraamia ei pidä määrätä potilaille, joiden epilepsia on epävakaa, ja hoitotasapainossa olevia sitalopraamia saavia epilepsiapotilaita pitää seurata tarkoin. Sitalopraamilääkitys pitää lopettaa, jos epileptiset kohtaukset yleistyvät hoidon aikana.

##### Sähköshokkihoito (electroconvulsive therapy, ECT):

Sitalopraamia tai sähköshokkihoitoa (ECT) samanaikaisesti käytettäessä on oltava varovainen, koska tästä on vain vähän kliinistä kokemusta.

##### Mania:

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaville potilaille saattaa kehittyä maaninen jakso. Sitalopraamia pitää käyttää varoen potilailla, jotka ovat sairastaneet maniaa tai hypomaniaa. Jos potilaan tila muuttuu

maaniseksi, on sitalopraamilääkitys lopetettava.

#### Verenvuoto:

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

#### Serotoniinioireyhtymä:

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

#### Psykoosi:

Masentuneiden psykoosipotilaiden hoitaminen sitalopraamilla voi lisätä psykoosin oireita.

#### Munuaisten vajaatoiminta:

Sitalopraamin käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) ei suositella, sillä sen tehoa ja turvallisuutta ei ole selvitetty tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.2).

#### Maksan vajaatoiminta:

Maksan vajaatoimintaa sairastavien annosta on syytä pienentää (ks. kohta 4.2), ja näiden potilaiden maksan toimintaa on seurattava tarkoin.

#### Hyponatremia:

Hyponatremiaa, mahdollisesti antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymän (SIADH) seurauksena, on raportoitu vain harvoin, pääasiassa iäkkäillä naispotilailla. Tila on yleensä korjautunut hoidon lopettamisen jälkeen.

#### Mäkikuisma:

Haittavaikutukset voivat olla yleisempiä, kun sitalopraamia käytetään samanaikaisesti mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa. Tämän vuoksi sitalopraamia ja mäkikuismarohdoksia ei pidä käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

#### Paradoksinen ahdistuneisuus:

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

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

#### 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 sitalopraamihoitoa aloittamista.

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

Jos sitalopraamihoidon aikana ilmenee sydämen rytmihäiriötä pitää sitalopraami-lääkitys lopettaa ja tehdä EKG-tutkimus.

#### Akatisia/psikomotorinen levottomuus:

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

#### Lopettamiseen liittyvät oireet:

Hoidon loputtua ilmaantuvat oireet ovat yleisiä, erityisesti jos hoito on loppunut äkillisesti (ks. kohta 4.8). Sairauden uusiutumisen estymistä selvittäneessä kliinisessä tutkimuksessa sitalopraamihoidon lopettamisen jälkeen todettiin haittavaikutuksia 40 %:lla potilaista verrattuna 20 %:iin sitalopraamihoitoa jatkaneista potilaista. Lopettamisoireiden ilmaantumisen riski on riippuvainen useista tekijöistä, kuten läkehoidon kestosta, käytetystä annoksesta, ja annoksen pienentämisen nopeudesta. Seuraavia lopettamisoireita on ilmennyt kun SSRI-/SNRI-lääkitys on lopetettu: heitehuimaus, aistitoimintojen häiriöt (kuten parestesia ja sähköiskumaiset tuntemukset), unihäiriöt (kuten unettomuus ja intensiivinen unien näkeminen), agitaatio, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, palpitaatiot, tunne-elämän epävakaus, ärtyneisyys ja näköhäiriöt. Yleensä nämä oireet ovat lieviä tai keskivaikkeitä, mutta joillakin jopa vaikeita. Oireet ilmaantuvat yleensä muutaman päivän kuluessa hoidon keskeyttämisestä, mutta niitä on raportoitu esiintyneen erittäin harvinaisina silloinkin kun yksi annos on jäänyt ottamatta. Yleensä nämä oireet väistyvät itsestään kahden viikon kuluessa. Joillakin potilailla oireet voivat kuitenkin kestää pitkään (2 - 3 kk tai pidempään). Sitalopraamin annosta onkin pienennettävä kunkin potilaan tarpeen mukaisesti asteittain useiden viikkojen tai kuukausien aikana (ks. kohta 4.2).

#### Ahdaskulmaglaukooma:

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

#### *Pediatriiset potilaat:*

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

#### Apuaineet:

Citalopram Orion -tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia n. 23 mg (10 mg tabl.), n. 46 mg (20 mg tabl) ja n. 91 mg (40 mg tabl.). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Sitalopraamin yhteiskäytössä moklobemidin ja buspironin kanssa on farmakodynaamisella tasolla raportoitu serotoniinioireyhtymää.

### Vasta-aiheiset lääkeyhdistelmät:

#### *MAO:n estäjät*

Sitalopraamin ja MAO:n estäjien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien serotoniinioireyhtymän (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita reaktioita on raportoitu, kun potilaat ovat käyttäneet SSRI-lääkkeitä yhdistelmänä monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) kanssa, myös irreversiibeliä MAO:n estäjää selegiliiniä ja reversiibejä MAO:n estäjiä linetsolidia ja moklobemidiä, sekä potilailla, jotka ovat äskettäin lopettaneet SSRI-lääkkeen käytön ja heille on aloitettu hoito MAO:n estäjällä. Osassa tapauksista esiintyi serotoniinioireyhtymää muistuttavia piirteitä. Vaikuttavan aineen yhteisvaikutuksista MAO:n estäjien kanssa aiheutuvia oireita ovat: agitaatio, vapina, myoklonus ja kuume.

#### *Pimotsidi*

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

#### *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, malaria-lääkkeistä erityisesti halofantriini), eräät antihistamiinit (astemitsoli, mitsolastiini), jne., on vasta-aiheista.

### Varovaisuutta edellyttävät yhdistelmät:

#### *Selegiliini (selektiivinen MAO-B-estäjä)*

Farmakokineettisessä/farmakodynaamisessa yhteisvaikutustutkimuksessa samanaikaisesti annetulla sitalopraamilla (20 mg vuorokaudessa) ja selegiliinillä (10 mg vuorokaudessa) (selektiivinen MAO-B-estäjä) ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia. Sitalopraamin ja selegiliinin (yli 10 mg:n annoksina vuorokaudessa) samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

#### *Serotonergisesti vaikuttavat lääkevalmisteet*

Serotonergisesti vaikuttavien lääkevalmisteiden (esim. tramadolin, sumatriptaanin) samanaikainen anto saattaa johtaa 5-HT-reseptoreihin liittyvien vaikutusten voimistumiseen. Sitalopraamin ja 5-HT-agonistien, sumatriptaanin ja muiden triptaanien samanaikaista käyttöä ei suositella, ennen kuin tätä on selvitetty enemmän tutkimuksissa (ks. kohta 4.4).

Sitalopraamin ja buspironin käytössä on farmakodynaamisella tasolla raportoitu serotoniinioireyhtymää.

#### *Litium ja tryptofaani*

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa sitalopraamia on annettu yhtä aikaa litiumin kanssa, ei ole havaittu

farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia. Serotonergisten vaikutusten voimistumista on kuitenkin esiintynyt, kun SSRI-lääkkeitä on käytetty samanaikaisesti litiumin tai tryptofaanin kanssa. Varovaisuuteen on siksi syytä käytettäessä sitalopraamia samanaikaisesti edellä mainittujen lääkkeiden kanssa. Litiumpitoisuuden seuranta jatketaan samalla tavalla kuin aikaisemminkin.

#### *Kouristuskynnystä alentavat lääkkeet*

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

#### *Verenvuoto*

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

#### *Mäkikuisma*

Haittävaikutukset voivat olla yleisempiä, kun sitalopraamia käytetään samanaikaisesti mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4). Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

#### *Alkoholi*

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

#### *Sähköshokkihoito (ECT)*

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

#### *Hypokalemiaa/hypomagnesemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet*

Hypokalemiaa/hypomagnesemiaa aiheuttavien lääkkeiden samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen, koska ne saattavat sitalopraamin tavoin pidentää QT-aikaa ja lisätä pahanlaatuisten rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4).

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset:

Sitalopraamin biotransformaatio demetyylisitalopraamiksi tapahtuu sytokromi P450 -järjestelmän CYP2C19- (noin 38 %), CYP3A4- (noin 31 %) ja CYP2D6-isotsyymien (noin 31 %) välityksellä. Koska sitalopraami metaboloituu useamman kuin yhden CYP-isotsyymien välityksellä, sen biotransformaation estymisen todennäköisyys on pienempi, sillä entsyymit voivat korvata toisensa. Sitalopraamin samanaikaisesta käytöstä muiden lääkevalmisteiden kanssa aiheutuvat farmakokineettiset lääkkeiden yhteisvaikutukset ovat kliinisessä tilanteessa siksi melko epätodennäköisiä.

Plasman proteiineihin sitoutumisesta johtuvia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.

#### *Ruoka*

Ruuan ei ole todettu vaikuttavan sitalopraamin imeytymiseen tai muihin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

#### Muiden lääkeaineiden vaikutukset sitalopraamin farmakokinetiikkaan

#### *CYP2C19-estäjät*

Essitalopraamin (sitalopraamin aktiivinen enantiomeeri) samanaikainen käyttö omepratsolin 30 mg/vrk (CYP2C19-estäjä) kanssa nosti plasman essitalopraamipitoisuutta kohtalaisesti (noin 50 %). CYP2C19-estäjien (esim. omepratsolin, esomepratsolin, fluvoksamiinin, lansopratsolin, tiklopidiinin) samanaikaisessa käytössä on siksi oltava varovainen. Sitalopraamiannosta saattaa olla syytä pienentää yhteiskäyttöön liittyvien haittavaikutusten seurannan perusteella.

#### *Simetidiini*

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

#### *Metoprololi*

Essitalopraami (sitalopraamin aktiivinen enantiomeeri) on CYP2D6-entsyymien estäjä. Sitalopraamin käytössä suositellaan varovaisuutta, jos samanaikaisesti käytettävä lääkevalmiste metaboloituu pääasiassa tämän entsyymien kautta ja jos sen terapeuttinen indeksi on kapea, kuten flekainidilla, propafenonilla ja metoprololilla (sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettynä) tai samanaikaisesti käytetty lääke on jokin keskushermostoon vaikuttava lääkevalmiste, joka metaboloituu pääasiassa CYP2D6-entsyymien välityksellä, kuten masennuslääkkeet (esim. desipramiini, klomipramiini ja nortriptyliini) tai psykoosilääkkeet (esim. risperidoni, tioridatsiini ja haloperidoli). Annostusta saattaa olla syytä muuttaa.

Ketokonatsolin (voimakas CYP3A4-estäjä) samanaikainen anto ei muuttanut sitalopraamin farmakokinetiikkaa.

Litiumilla ja sitalopraamilla tehdyssä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia selvittäneessä tutkimuksessa ei todettu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (ks. myös edellä).

#### Sitalopraamin vaikutus muiden aineiden farmakokinetiikkaan

Sitalopraami ja demetyylisitalopraami eivät estä CYP2C9-, CYP2E1- ja CYP3A4-isotsyymejä juuri lainkaan ja estävät vain heikosti CYP1A2-, CYP2C19- ja CYP2D6-isotsyymejä verrattuna muihin SSRI-lääkkeisiin, joiden on todettu estävän näitä merkittävästi.

#### *Metoprololi*

Sitalopraamilla ja metoprololilla (CYP2D6:n substraatti) tehdyssä farmakokineettisessä/farmakodynaamisessa tutkimuksessa samanaikainen antaminen johti metoprololin pitoisuuden kaksinkertaistumiseen plasmassa. Tällä ei kuitenkaan ollut merkittävää vaikutusta verenpaineeseen tai sykkeeseen.

#### *Desipramiini, imipramiini*

Farmakokineettisessä tutkimuksessa sitalopraamin ja imipramiinin samanaikaisella käytöllä ei havaittu olevan vaikutusta sitalopraamin tai imipramiinin pitoisuuksiin, vaikka imipramiinin päämetaboliitin, desipramiinin, pitoisuus suurenikin. Kun desipramiinia on käytetty samanaikaisesti sitalopraamin kanssa, on havaittu plasman desipramiinipitoisuuden suurenemista. Tällöin voi olla syytä pienentää desipramiinin annosta.

#### *Muut*

Kun sitalopraamia annettiin CYP1A2- (klotsapiinin ja teofylliinin), CYP2C9- (varfariinin), CYP2C19- (imipramiinin ja mefenytoiinin), CYP2D6- (sparteiinin, imipramiinin, amitriptyliinin, risperidonin) ja CYP3A4- (varfariinin, karbamatsepiinin (ja sen metaboliitin karbamatsepiiniepoksidin) ja triatsolaamin) substraattien kanssa, muutoksia ei havaittu tai havaitut muutokset olivat kliiniseltä kannalta merkityksettömiä vähäisiä muutoksia.

Sitalopraamin ja levomepromatsiinin tai digoksiinin välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (mikä viittaa siihen, ettei sitalopraami indusoi eikä estä P-glykoproteiinia).



## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Raskaana olevista naisista saatu suuri tietomäärä (yli 2500 valmisteele altistunutta raskautta) ei viitannut sikiöön/vastasyntyneeseen kohdistuvaan epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen. Sitalopraamia voidaan käyttää raskauden aikana, jos kliininen tila sitä edellyttää, kun otetaan huomioon seuraavassa mainitut seikat.

Eläinkokeissa sitalopraamilla on havaittu olevan teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tiedetä. Tapauksia, joissa SSRI -valmistetta käyttäneen äidin vastasyntyneellä lapsella on ilmennyt vieroitusoireita, on kuvattu.

Sitalopraamia saa käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos hoito katsotaan ehdottoman tarpeelliseksi. Jos sitalopraamia annetaan raskauden aikana, annosta pitää pienentää ja lääkitys lopettaa raskauden viimeisiksi viikoiksi, mikäli mahdollista. Vastasyntyneitä tulee seurata, jos äidin sitalopraamilääkitys on jatkunut raskauden loppupuolelle, erityisesti, jos sitalopraamia on käytetty raskauden viimeisen kolmanneksen ajan. Lääkityksen äkillistä lopettamista tulee välttää.

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

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.

### Imetys

Pieniä määriä sitalopraamia erittyy äidinmaitoon. Imeväisen lapsen arvioidaan saavan noin 5 % painoon suhteutetusta äidin vuorokausiannoksesta (mg/kg perusteella). Lapsilla ei havaittu vaikutuksia tai havaitut vaikutukset olivat vähäisiä. Olemassa olevat tiedot eivät kuitenkaan ole riittäviä lapselle aiheutuvan vaaran arvioimiseksi. Lapselle imettämisenä koituvan hyödyn pitää olla suurempi kuin lääkkeen mahdollisesti aiheuttama haitta. Varovaisuutta suositellaan.

### 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 fertiilitettiin ei ole havaittu.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

Sitalopraamin haittavaikutukset ovat yleensä vähäisiä ja ohimeneviä. Haittavaikutuksia esiintyy

todennäköisimmin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, ja ne lievittyvät tavallisesti tämän jälkeen.

Seuraavien häirtävaikutusten yhteydessä havaittiin annosvaste: hikoilun lisääntyminen, suun kuivuminen, unettomuus, uneliaisuus, ripuli, pahoinvointi ja väsymys.

Taulukossa esitetään SSRI-lääkkeisiin ja/tai sitalopraamiin liittyvien häirtävaikutusten prosenttiosuus, kun niitä on havaittu joko  $\geq 1\%$ :lla potilaista kaksoissokkoutetuissa lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$  ja  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$  ja  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos						Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä						Yliherkkyys, anafylaktinen reaktio
Umpieritys						Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun heikkeneminen, laihtuminen	Ruokahalun lisääntyminen, painon nousu	Hyponatremia		Hypokalemia
Psyykkiset häiriöt		Unihäiriöt, keskittymiskyvyn häiriöt, epänormaalit unet, muistin menetys, ahdistuneisuus, libidon heikentyminen, agitaatio, hermostuneisuus, apatia, sekavuustila, poikkeava orgasmi (naisilla)	Aggressiivisuus, depersonalisaatio, aistiharhat, mania, euforia, libidon vahvistuminen			Paniikkikohtaukset, hampaiden narskuttelu, levottomuus, itsemurhaajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen <sup>2)</sup>
Hermosto	Uneliaisuus, unettomuus, päänsärky	Migreeni, vapina, parestesiat, heitehuimaus, keskittymiskyvyn häiriöt	Synkopee	Grand mal -kouristukset, pakkoliikkeet, makuuain häiriöt		Kouristukset, serotoniinioireyhtymä, ekstrapyramidaalioireet, akatisia, liikehäiriö
Silmät	Akkommodaatiohäiriöt		Mydriaasi			Näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus				
Sydän	Palpitaatio		Bradykardia, takykardia		Supraventrikulaariarytmia	QT-ajan piteneminen <sup>1)</sup> , kammioperäiset

						rytmihäiriöt, mukaan lukien torsade de pointes
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio.		Verenvuoto		Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Haukottelu, riniitti, sinuiitti.	Yskä			Nenäveren- vuoto
Ruuansulatus-elimistö	Pahoinvointi, suun kuivuminen	Ripuli, ummetus, dyspepsia, oksentelu, vatsakivut, ilmavaivat, lisääntynyt syljeneritys				Verenvuodot ruoansulatuskanavassa (myös peräsuolen verenvuoto)
Maksa ja sappi			Maksa-arvojen suureneminen	Hepatiitti		Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa
Iho ja ihonalainen kudος	Hikoilun lisääntyminen	Kutina	Nokkosihottuma, alopesia, ihottuma, purppura, valoherkkyysreaktio			Angioedeema, ekkymoosi ja muut ihon ja limakalvon verenvuodot
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihassärky, nivelsärky				
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsamishäiriö, polyuria.	Virtsaumpi			
Sukupuolielimet ja rinnat		Impotenssi, ejakulaatiohäiriöt, ejakulaatio-kyvyttömyys, dysmenorea, anorgasmi naisilla	Naisilla: runsaat kuukautiset		Galaktorrea.	Naisilla: metrorragia Miehillä: priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Heikkous.	Väsyneisyys	Turvotus, huonovointisuus.	Kuume		

Potilaiden lukumäärä: sitalopraami/lumelääke = 1 346/545

<sup>1)</sup> Kauppaantulon jälkeen on raportoitu tapauksia QT-ajan pidentymisestä ja kammioperäisistä rytmihäiriöistä (mukaan lukien torsade de pointes) etupäässä naisilla, joilla on hypokalemia tai aikaisemmin havaittu QT-ajan pidentyminen tai jokin muu sydänsairaus (katso kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ja 5.1).

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

#### Lopettamiseen liittyvät oireet:

SSRI/SNRI -lääkityksen keskeytyminen (erityisesti äkillinen) johtaa yleisesti lääkkeen lopettamiseen

liittyviin oireisiin. Heitehuimausta, aistitoimintojen häiriöitä (kuten parestesia ja sähköiskutuntemukset), unihäiriöitä (kuten unettomuus ja intensiivinen unien näkeminen), agitaatiota ja ahdistuneisuutta, pahoinvointia ja/tai oksentelua, vapinaa, sekaavuutta, hikoilua, päänsärkyä, ripulia, palpitaatiota, tunne-elämän häiriöitä, ärtyvyyttä ja näköhäiriöitä on raportoitu. Yleensä nämä oireet ovat lieviä tai keskivaikeita, mutta joillakin jopa vaikeita ja/tai pitkittyviä. Sitalopraamilääkitys on suositeltavaa lopettaa asteittain annosta 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.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen:

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

#### Toksisuus:

Kattavia kliinisiä tietoja sitalopraamin yliannostuksesta on vähän, ja moniin tapauksiin on liittynyt samanaikainen muiden lääkkeiden/alkoholin yliannostus. Sitalopraamin yliannostuksen on raportoitu johtaneen kuolemaan, kun sitalopraamia on käytetty yksinään, mutta suurimpaan osaan kuolemaan johtaneista tapauksista on liittynyt samanaikaisesti toisen lääkkeen yliannostus.

#### Oireet:

Sitalopraamiyliannostuksen yhteydessä on raportoitu seuraavia oireita: kouristuksia, takykardiaa, uneliaisuutta, QT-ajan pitenemistä, koomaa, oksentelua, vapinaa, hypotensiota, sydänpysähdyksiä, pahoinvointia, serotoniinioireyhtymää, agitaatiota, bradykardiaa, heitehuimausta, haarakatkoksia, QRS-ajan pitenemistä, hypertensiota, mydriaasia, kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes), horrostiloja, hikoilua, syanoosia, hyperventilaatiota, ja eteis- ja kammiooperäisiä rytmihäiriöitä.

#### Hoito:

Sitalopraamille ei tunneta erityistä vastavaikuttajaa. Hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Lääkehiilen tai osmoottisesti vaikuttavien laksatiivien (esim. natriumsulfaatin) antamista ja mahan tyhjentämistä on harkittava. Jos potilaan tajunnantaso on alentunut, potilas on intuboitava. Elintoimintoja on seurattava. Yliannostapauksissa potilaiden, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai harvavyöntisyttä, 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: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeaineet, Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, ATC-koodi: N06AB04.

Sitalopraami on bisyklinen isobentsofuraanijohdannainen, joka ei ole kemiallisesti sukua trisyklisille tai tetrasyklisille eikä muille masennuslääkkeille. Sitalopraami on raseeminen seos, jonka toisella enantiomeerillä (s-muodolla) on farmakologinen vaikutus.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Farmakodynaaminen vaikutus liittyy erityisesti tehokkaaseen ja selektiiviseen serotoniinin (5HT:n) takaisinoton estoon.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Toleranssia sitalopraamin aikaansaamalle 5-HT:n takaisinoton estolle ei kehity pitkäaikaisen hoidon aikana. Sitalopraamilla on vähäinen vaikutus tai ei lainkaan vaikutusta noradrenaliinin (NA), dopamiinin (DA) ja gamma-aminovoihapon (GABA) takaisinottoon.

Sitalopraamilla ei ole affiniteettia, tai sillä on erittäin pieni affiniteetti serotoniinireseptoreihin 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, dopamiinireseptoreihin D<sub>1</sub> ja D<sub>2</sub>, alfa<sub>1</sub>-, alfa<sub>2</sub>-reseptoreihin, beta-adrenoreseptoreihin, histamiinin H<sub>1</sub>-reseptoreihin ja kolinergisiin (muskariini) reseptoreihin.

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 ja 4.9).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Sitalopraami on rasemaatti, jonka S-enantiomeerin katsotaan vastaavan farmakodynaamisesta vaikutuksesta. Farmakokineettiset tiedot perustuvat rasemaattiin.

#### Imeytyminen

Imeytyminen on lähes täydellistä ja riippumatonta ruoan nauttimisesta. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 4 tunnin (vaihteluväli 1 – 6 h) kuluttua annostelusta. Suun kautta annetun lääkkeen biologinen hyötyosuus on > 80 %.

#### Jakautuminen

Näennäinen jakaantumistilavuus (V<sub>d</sub>) on noin 14 (12 - 17) l/kg. Noin 80 % sitalopraamista ja sen päämetaboliiteista sitoutuu plasman proteiineihin.

#### Biotransformaatio

Sitalopraami metaboloituu demetyylisitalopraamiksi, didemetyylisitalopraamiksi, sitalopraami-N-oksidiiksi ja deaminoituneeksi propionihapon johdokseksi. Sitalopraamin päämetaboliiteilla, demetyylisitalopraamilla ja didemetyylisitalopraamilla, on kummallakin SSRI-vaikutuista. Ne ovat vaikutukseltaan heikompia ja epäselektiivisempiä kuin sitalopraami. Niiden ei katsota osallistuvan lääkkeen masennusta lievittävään vaikutukseen.

#### Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika (T<sub>1/2</sub> beeta) on noin 36 tuntia (vaihteluväli 28 – 42 tuntia), ja sitalopraamin systeeminen puhdistuma plasmassa (Cl<sub>s</sub>) on noin 0,3 - 0,4 l/min. Suurin osa sitalopraamista eliminoituu maksan kautta (85 %) ja loppuosa (15 %) munuaisten kautta; 12 -(23) % vuorokausiannoksesta erittyy muuttumattomana sitalopraamina virtsaan. Metabolinen puhdistuma on noin 0,3 l/min, ja munuaispuhdistuma noin 0,05 - 0,08 l/min.

Kineetiikka on lineaarista. Plasman vakaan tason pitoisuudet saavutetaan 1 - 2 viikossa, ja ne vaihtelevat yksilöiden välillä nelinkertaisesti. Plasman sitalopraamipitoisuudet ja hoitovaste tai haittavaikutukset eivät korreloi keskenään selvästi.

### Iäkkäät potilaat (> 65 vuotta)

Iäkkäillä potilailla on hidastuneen metabolian vuoksi havaittu puoliintumisaikojen pitenemistä ja puhdistuman pienenemistä. Iäkkäillä potilailla systeeminen altistus AUC on noin 50 % korkeampi kuin nuorilla, terveillä vapaaehtoisilla (ks. kohta 4.2).

### Maksan vajaatoiminta

Sitalopraami eliminoituu hitaammin potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Sitalopraamin puoliintumisaika annetulla annoksella on noin kaksi kertaa pidempi ja vakaan tilan pitoisuudet noin kaksi kertaa suuremmat kuin potilailla, joiden maksa toimii normaalisti.

### Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (Krea-Cl 10 – 53 ml/min), on havaittu olevan pidempi sitalopraamin puoliintumisaika ja jossain määrin lisääntynyt altistuminen. Metaboliittien pitoisuuksia plasmassa ei ole tutkittu, mutta ne voivat olla kohonneet (ks. kohta 4.2).

### Polymorfismi

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläintutkimuksissa ei ole todettu viitteitä sitalopraamin erityisistä ihmiseen kohdistuvista riskeistä. Tämä tulos perustuu farmakologista turvallisuutta, pitkäaikaikäkäytön toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tuloksiin. Rotilla tehdyissä toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa havaittiin useissa elimissä tapahtuvan fosfolipidoosia. Tähän useiden lipofiilisten amiinien tunnetusti aiheuttamaan korjautuvaan reaktioon ei liittynyt morfologisia tai toiminnallisia vaikutuksia. Sen kliininen merkitys on selvittämättä. Rotilla tehdyissä alkiotoksisuustutkimuksissa havaittiin luostumuutoksia suurilla, emolle toksisilla annoksilla. Nämä vaikutukset voivat liittyä sitalopraamin farmakologiseen vaikutukseen tai olla epäsuora seuraus emolle aiheutuneesta toksisuudesta. Ihmiseen mahdollisesti kohdistuvaa 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:

Maissitärkkelys  
laktoosimonohydraatti  
kopovidoni  
selluloosa, mikrokiteinen  
kroskarmelloosinatrium  
magnesiumstearaatti.

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi  
makrogoli  
titaanidioksidi (E 171).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

Läpipainopakkaus: 4 vuotta.

Purkki: 3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC alumiini-läpipainopakkaus:

28 tablettia (2x 14 tablettia) ja 98 tablettia (7x 14 tablettia).

HDPE-purkki:

Citalopram Orion 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 30, 100 ja 1000 tablettia

Citalopram Orion 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 30, 56, 100, 250 ja 1000 tablettia

Citalopram Orion 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 30, 56, 100 ja 500 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg tabl.: 20582

20 mg tabl.: 20583

40 mg tabl.: 20584

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. helmikuuta 2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. helmikuuta.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.12.2017