

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Citalopram Vitabalans 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Citalopram Vitabalans 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 20 mg tai 40 mg sitalopraamia (sitalopraamihydrobromidina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

40 mg: Valkoinen, pyöreä, kupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja merkintä ”4”. Halkaisija 10 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Masennus

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

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

Paniikkihäiriö

Suosittelava alkuannos on 10 mg vuorokaudessa suun kautta ensimmäisen hoitoviikon ajan, minkä jälkeen annos nostetaan 20 mg:aan vuorokaudessa. Yksilöllisen vasteen perusteella annos voidaan nostaa enimmillään 40 mg:aan vuorokaudessa. Ensimmäiset hoitovaikutukset saavutetaan yleensä 2-4 viikon jälkeen. Täydellinen hoitovasteen saavuttamiseen saattaa mennä jopa 3 kuukautta. Hoitoa saattaa olla tarpeen jatkaa useita kuukausia. Yli 6 kuukautta kestäneistä kliinistä tehoa mittaavista tutkimuksista oleva dokumentaatio ei ole riittävää.

Pakko-oireinen häiriö

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

Ennaltaehkäisevä hoito

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

Iäkkäät potilaat (>65 vuotta)

Masennustilojen hoito

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

Paniikkihäiriön hoito

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

Pediatriset potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Potilaat, joiden CYP2C19-metabolia on hidasta

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

SSRI-lääkityksen lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet

Käyttöä ei tulisi lopettaa äkillisesti. Kun sitalopraamihoidon lopetetaan, annosta tulisi vieroitusoireiden riskin vähentämiseksi pienentää asteittain vähintään 1-2 viikon aikana (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.8). Jos sietämättömiä oireita ilmenee annoksen pienentämisen tai lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen, voidaan harkita lääkkeen käytön aloittamista uudelleen aiemmin määrätyn annostuksen mukaisesti. Tämän jälkeen lääkäri voi jatkaa annostuksen asteittaista pienentämistä, mutta hitaammassa tahdissa.

Annostuksesta riippuen, potilaalle tulee määrätä sopiva vahvuus.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

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

Sitalopraami on vasta-aiheinen yhteiskäytössä QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa (katso kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Pediatriset potilaat

Sitalopraamia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. Jos hoitopäätös kliinisen tarpeen perusteella silti tehdään, pitäisi potilasta seurata tarkasti suisidaalisten oireiden ilmaantumisen varalta.

Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset.

Paradoksaalinen ahdistuneisuus

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

Hyponatremia

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

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

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

Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymisen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Akatisia/psikomotorinen levottomuus

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

Mania

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

Kouristuskohtaukset

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

Diabetes

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

Serotoniinioireyhtymä

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

Serotonergiset lääkkeet

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

Verenvuoto

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

ECT (sähköhoito)

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

Mäkikuisma

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

SSRI-lääkityksen lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet

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

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

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

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

Psykoosi

Masentuneiden psykoosipotilaiden hoitaminen sitalopraamilla voi lisätä psykoosin oireita.

QT-ajan pidentyminen

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

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

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

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

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

Ahdaskulmaglaukooma

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

Muut varoitukset ja varotoimet

Sitalopraamia tulee määrätä pienimmällä mahdollisella vaikuttavalla annoksella yliannostuksen riskin välttämiseksi.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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

Vasta-aiheet yhdistelmät

QT-ajan pidentyminen

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

MAO:n estäjät

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

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

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

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

Pimotsidi

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

Yhdistelmät, joiden käytössä on oltava varovainen

Selegiliini (selektiivinen MAO-B:n estäjä)

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

Serotonergisesti vaikuttavat lääkkeet

Litium ja tryptofaani

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

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

Mäkikuisma

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

Verenvuoto

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

ECT (Sähköhoito)

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

Alkoholi

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

Hypokalemiaa/hypomagnesemiaa aiheuttavat lääkkeet

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

Kouristuskynnystä alentavat lääkkeet

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

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

Ruoka

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

Muiden lääkeaineiden vaikutus sitalopraamin farmakokinetiikkaan

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

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

Simetidiini

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

Essitalopraamin (sitalopraamin aktiivinen enantiomeeri) samanaikainen käyttö kerran vuorokaudessa otettavien 30 mg:n omepratsoliannosten (CYP2C19:n estäjä) kanssa johti plasman essitalopraamipitoisuuksien kohtalaiseen (noin 50 %) suurenemiseen. CYP2C19:n estäjien (esim. omepratsolin, esomepratsolin, fluvoksamiinin, lansopratsolin, tiklopidiinin) tai simetidiinin samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen. Annoksen muuttaminen voi olla perusteltua.

Metoprololi

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

Sitalopraamin vaikutukset muihin lääkkeisiin

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

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

Levomepromatsiini, digoksiini, karbamatsepiini

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

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

Desipramiini, imipramiini

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

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

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

Imetys

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

Miesten fertiilitihti

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

MedDRA:n elinjärjestelmäluokka	<u>Esiintymistiheys</u>	<u>MedDRA:n suosittelema termi</u>
Veri ja imukudos	Tuntematon	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yliherkkyys, anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Tuntematon	Antidiureettisen hormonin (ADH) erityshäiriö

Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleiset	Ruokahaluttomuus, painon aleneminen
	Melko harvinaiset	Ruokahalun lisääntyminen, painon nousu
	Harvinaiset	Hyponatremia (katso kohta 4.4)
	Tuntematon	Hypokalemia
Psyykkiset häiriöt	Yleiset	Agitaatio, libidon heikkeneminen, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, sekavuus, orgasmivaikeudet (naiset), poikkeavat unet
	Melko harvinaiset	Aggressio, depersonalisaatio, aistiharhat, mania
	Tuntematon	Paniikkikohtaus, bruksismi, levottomuus, itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytyminen ¹
Hermosto	Hyvin yleiset	Uneliaisuus, unettomuus, päänsärky
	Yleiset	Vapina, parestesia, huimaus, tarkkaavaisuushäiriö
	Melko harvinaiset	Pyörtyminen
	Harvinaiset	Grand mal -kohtaukset, dyskinesia, makuaistin häiriö
	Tuntematon	Kouristukset, serotoniinireyhtymä, ekstrapyramidaaliset oireet, akatisia, liikehäiriö
Silmät	Melko harvinaiset	Mydriaasi
	Tuntematon	Näköhäiriö
Kuulo ja tasapainoelin	Yleiset	Tinnitus
Sydän	Melko harvinaiset	Bradykardia ja takykardia
	Tuntematon	QT-aika pidentynyt EKG:ssa, kammioperäiset rytmihäiriöt, mukaan lukien torsade de points
Verisuonisto	Harvinaiset	Verenvuoto
	Tuntematon	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset	Haukottelu
	Tuntematon	Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Suun kuivuminen, pahoinvointi
	Yleiset	Ripuli, oksentelu, ummetus
	Tuntematon	Suolistoverenvuoto (mukaan lukien peräsuoliverenvuoto)
Maksa ja sappi	Harvinaiset	Maksatulehdus
	Tuntematon	Epänormaali maksan toimintakoe
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleiset	Hikoilun lisääntyminen
	Yleiset	Kutina
	Melko harvinaiset	Urtikaria, alopekia, ihottuma, purppura, valoherkkyysoireet
	Tuntematon	Mustelma, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Myalgia, artralgia

Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Impotenssi, ejakulaatiohäiriöt, puuttuva siemensyöksy
	Melko harvinaiset	Naiset: Menorragia
	Tuntematon	Naiset: Metrorragia, Miehet: Priapismi, galaktorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Uupumus
	Melko harvinaiset	Edeema
	Harvinaiset	Kuume

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

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 pidentyminen

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

Hoidon lopettamisen yhteydessä ilmenevät vieroitusoireet

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen 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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Toksisuus

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

Oireet

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

Hoito

Sitalopraamille ei ole erityistä vasta-ainetta. Hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Lääkehiilen ja osmoottisesti vaikuttavan laksatiivin (esim. natriumsulfaatin) antamista sekä mahahuuhtelua on harkittava. Jos tajunnantaso on alentunut, potilas on intuboitava. EKG:tä ja vitaalitoimintoja on seurattava.

Yliannostapauksissa potilaiden, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai 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: N06A B04

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

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

Lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa terveiden vapaaehtoisten tutkittavien EKG:ssa QTc:n (Fridericia korjaus) muutos lähtötilanteesta oli 7.5 ms (90% luottamusväli, 5.9-9.1) 20 mg:n päiväannoksella ja 16.7 ms (90% luottamusväli, 15.0-18.4) 60 mg:n päiväannoksella (katso kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 and 4.9).

5.2 Farmakokinetiikka

Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

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

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

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat (>65 vuotta)

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Polymorfismi

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

20mg: 10, 14, 20, 30, 60 tai 100 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/PVdC/Al).
40mg: 10, 14, 20, 30, 60 tai 100 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/PVdC/Al).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoitusmerkit hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20 mg: 28206
40 mg: 28207

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.4.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2015-11-19