

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 hidaskäyttäjäksi 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

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille valmisteiden apuaineille
- Sitalopraamia ei tule antaa potilaille, jotka saavat monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjiä, mukaan lukien selegiliiniannokset, 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 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

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 psykiatriin 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 yhtäaikaisesti serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden, kuten sumatriptaanin ja muiden triptaanien, tramadoloin, buprenorfiinin, 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).

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

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 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.

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 lääkähoidon 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 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. 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.

Seksuaalinen toimintahäiriö:

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

Pediatriset 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 (23 mg) natriumia 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-aiheet 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, malarialääkkeistä 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, buprenorfiinin, sumatriptaatin) 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 bupipironin 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.

Kouristuskyynnystä alentavat lääkkeet

SSRI-lääkkeet voivat alentaa kouristuskyynnystä. Varovaisuutta suositellaan, kun samanaikaisesti käytetään muita kouristuskyynnystä 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

Haittavaikutukset 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. Alkoholien 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 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, flukonatsolin, fluvoksamiinin, lansopratsolin, tiklopidiinin) samanaikaisessa käytössä on siksi oltava varovainen.

Sitalopraamiannosta saattaa olla syytä pienentää yhteiskäyttöön liittyvien haittavaikutusten seurannan perusteella (ks. kohta 4.4).

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 desipramiininpitoisuuden 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 valmisteelle 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 loppuajana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapausta 1 000 raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1–2 PPHN tapausta 1 000 raskautta kohti.

Havaintoihin perustuvat tiedot osoittavat, että selektiivisille serotoniinin takaisinoton estäjille / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjille altistuminen synnytystä edeltävän kuukauden aikana suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (alle kaksinkertaisesti) (ks. kohdat 4.4, 4.8).

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 imettämisestä 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 fertiiliteettiin ei ole havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sitalopraamilla on vain vähäinen tai lievä vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Psykoaktiiviset lääkeaineet saattavat huonontaa arviointikykyä ja reaktionopeutta hätätilanteissa. Potilaille on kerrottava näistä vaikutuksista, ja heitä on varoitettava ajokyvyn ja koneidenkäyttökyvyn 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 haittavaikutusten yhteydessä havaittiin annosvaste: hikoilun lisääntyminen, suun kuivuminen, unettomuus, uneliaisuus, ripuli, pahoinvointi ja väsymys.

Taulukossa esitetään SSRI-lääkkeisiin ja/tai sitalopraamiin liittyvien haittavaikutusten 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 esiintyvyyden 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
Psykkiset 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 ²⁾
Hermosto	Uneliaisuus, unettomuus, päänsärky	Migreeni, vapina, parestesiat, heitehuimaus, keskittymiskyvyn häiriöt	Synkopee	Grand mal-kouristukset, pakkoliikkeet, makuaistin häiriöt		Kouristukset, serotoniinioireyhtymä, ekstrapyramidaalioireet, akatisia, liikehäiriö
Silmät	Akkommodaatiohäiriöt		Mydriaasi			Näköhäiriöt

Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus				
Sydän	Palpitaatio		Bradykardia, takykardia		Supraventrikulaariarytmia	QT-ajan piteneminen ¹⁾ , kammioperäiset rytmihäiriöt, mukaan lukien torsade de pointes
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio.		Verenvuoto		Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Haukottelu, riniitti, sinuiitti.	Yskä			Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	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 kudus	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, ejakulaatiokyvyttömyys, dysmenorrea, anorgasmi naisilla	Naisilla: runsaat kuukautiset		Galaktorrea.	Naisilla: metrorragia, synnytyksen jälkeinen verenvuoto ³⁾ Miehillä: priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Heikkous.	Väsyneisyys	Turvotus, huonovointisuus.	Kuume		

Potilaiden lukumäärä: sitalopraami/lumelääke = 1 346/545

¹⁾ 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).

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

³⁾ Tätä haittatapahtumaa on ilmoitettu selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät -luokkaan kuuluvien lääkkeiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4., 4.6).

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, sekavuutta, 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus:

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, haarakatkoja, 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 harvalyöntisyttä, jotka käyttävät samanaikaisesti jotain muuta QT-aikaa pidentävää lääkettä, tai joilla on muutoksia aineenvaihdunnassa (esim. maksan vajaatoiminta) EKG-seuranta on suositeltavaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet,

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, ATC-koodi: N06AB04.

Sitalopraami on bisyklinen isobentsofuraanijohdannainen, joka ei ole kemiallisesti sukua trisyklisille tai tetraasyklisille 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_{1A}, 5-HT₂, dopamiinireseptoreihin D₁ ja D₂, alfa₁-, alfa₂-reseptoreihin, beta-adrenoseptoreihin, histamiinin H₁-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 Farmakokinetiikka

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_d) 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_{1/2} beeta) on noin 36 tuntia (vaihteluväli 28–42 tuntia), ja sitalopraamin systeeminen puhdistuma plasmassa (Cl_s) 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.

Kinetiikka 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, pitkäaikaiskäytön 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 luustumuutoksia 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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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

11.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Citalopram Orion 10 mg filmdragerade tabletter
Citalopram Orion 20 mg filmdragerade tabletter
Citalopram Orion 40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

10 mg tablett: en tablett innehåller citalopramhydrobromid motsvarande 10 mg citalopram.
20 mg tablett: en tablett innehåller citalopramhydrobromid motsvarande 20 mg citalopram.
40 mg tablett: en tablett innehåller citalopramhydrobromid motsvarande 40 mg citalopram.

Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat [cirka 23 mg (10 mg tablett), cirka 46 mg (20 mg tablett) och cirka 91 mg (40 mg tablett)].

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Beskrivning av tabletterna:

- 10 mg tablett: vit, bikonvex, rund, filmdragerad tablett, märkt A på ena sidan och 05 på den andra.
- 20 mg tablett: vit, bikonvex, kapselformad, filmdragerad tablett, märkt A på ena sidan och 06 på den andra (brytskåra mellan 0 och 6). Tabletten kan delas i två lika stora doser.
- 40 mg tablett: vit, bikonvex, kapselformad, filmdragerad tablett, märkt A på ena sidan och 07 på den andra (brytskåra mellan 0 och 7). Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Egentlig depression
- Paniksyndrom med eller utan agorafobi
- Profylax mot återfall av episoder med egentlig depression.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Depression:

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

Paniksyndrom:

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

Äldre patienter (>65 år):

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

Pediatrik population

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

Nedsatt njurfunktion:

Dosjustering är ej nödvändig vid mild till måttligt nedsatt njurfunktion. Tillräcklig information saknas vid behandling av patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion:

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

Långsamma metaboliserare beträffande CYP2C19:

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

Behandlingens varaktighet:

Den antidepressiva effekten kan förväntas först efter minst 2–4 veckors behandling. Efter remission är oftast en fortsatt behandlingsperiod på minst 6 månader nödvändig. I återkommande (unipolär) depression kan det vara nödvändigt att fortsätta behandlingen under flera år.

Den maximala effekten av citalopram vid behandling av paniksyndrom uppnås efter cirka 3 månader. Beroende på terapivar kan det vara nödvändigt att fortsätta behandlingen under flera månader.

Citalopram ska sättas ut gradvis. Det rekommenderas att dosen reduceras gradvis under 1–2 veckor.

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandlingen:

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

Administreringsätt

Citalopram Orion skall tas oralt en gång om dagen antingen på morgonen eller på kvällen. Tabletterna skall tas med vätska med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Citalopram ska inte ges till patienter som använder monoaminoxidas-hämmare (MAO-hämmare) inklusive selegilin, i dagsdoser som överstiger 10 mg per dag. Citalopram ska inte ges förrän 14 dagar efter avbruten behandling med en irreversibel MAO-hämmare, eller efter den tid som anges för reversibla MAO-hämmare och som finns beskriven i förskrivarinformationen för MAO-hämmaren. Behandlingen med MAO-hämmare bör inte inledas förrän 7 dagar efter avbruten behandling med citalopram (se avsnitt 4.5).
- Citalopram är kontraindicerat i kombination med linezolid om inte blodtrycket kan övervakas noga (se avsnitt 4.5).
- Citalopram är kontraindicerat för patienter med känd förlängning av QT-intervallet eller medfött långt QT-syndrom.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring:

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

Andra psykiska tillstånd för vilka Citalopram Orion förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iaktas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iaktas vid behandling av patienter med andra psykiatriska sjukdomar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år. Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, skall följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar.

Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Reversibla, selektiva MAO-A hämmare:

Kombinationen med citalopram och MAO-A hämmare är generellt inte rekommenderat på grund av igångsättande av serotonergt syndrom (se avsnitt 4.5).

För information om samtidig behandling med icke-selektiv, irreversibel MAO-hämmare se avsnitt 4.5.

Serotonerga läkemedel:

Citalopram bör inte administreras samtidigt med andra läkemedel med serotonerga effekter som sumatriptan och andra triptaner, tramadol, buprenorfin, oxtriptan eller tryptofan.

Diabetes:

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

Krampanfall:

Behandling med antidepressiva medel medför en ökad risk för krampanfall. Behandlingen skall avbrytas för varje patient som utvecklar anfall. Citalopram bör undvikas till patienter med instabil epilepsi och patienter med kontrollerad epilepsi bör övervakas. Behandling med citalopram ska avbrytas vid ökad anfallsfrekvens.

ECT (elektrokonvulsiv terapi):

Det föreligger liten erfarenhet från samtidig behandling med citalopram och elektrokonvulsiv behandling (ECT), varför försiktighet rekommenderas.

Mani:

Hos patienter med en manodepressiv sjukdom kan en förändring mot fler maniska faser inträffa. Citalopram bör användas med försiktighet hos patienter med mani/hypomani i anamnesen. Citaloprambehandlingen bör avbrytas om patienten som går in i en manisk fas.

Blödningar:

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

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

Serotonergt syndrom:

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

Psykos:

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

Nedsatt njurfunktion:

Användning av citalopram till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) rekommenderas inte, eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts vid behandling hos denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion:

Hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas reducerad dos (se avsnitt 4.2) samt noggranna kontroller av leverfunktionen.

Hyponatremi:

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

Johannesört:

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

Paradoxal ångest:

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

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

Förlängning av QT-intervallet

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

Försiktighet skall iakttas för patienter med signifikant bradykardi; eller för patienter med nyligen inträffad hjärtinfarkt eller obehandlad hjärtsvikt.

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

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

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

Akatisi/psykomotorisk rastlöshet

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

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling:

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett abrupt (se avsnitt 4.8). I en klinisk studie av förebyggande mot återfall med citalopram sågs biverkningar efter utsättande av aktiv behandling hos 40 % av patienterna mot hos 20 % av patienterna med fortsatt behandling. Risken för utsättningssymtom kan vara beroende av flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier och känsla av elektriska stötar), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, känslomässig instabilitet, irritabilitet samt synstörningar är de oftast rapporterade reaktionerna. Vanligtvis är dessa symtom milda till måttliga men kan hos vissa patienter vara svåra. I de flesta fall uppträder dessa symtom under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom två veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2–3 månader eller mer). När behandlingen avslutas är det därför tillrådligt att Citalopram Orion trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader, beroende på patientens behov (se ”Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling”, avsnitt 4.2).

Trångvinkelglaukom:

SSRI-preparat, som citalopram kan ha en effekt på pupillstorleken som ger mydriasis. Denna mydriatiska effekt kan minska ögonvinkeln och leda till ökat intraokulärt tryck och trångvinkelglaukom, speciellt hos predisponerade patienter. Citalopram bör därför användas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom eller som har haft glaukom.

Sexuell dysfunktion:

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

Pediatrik population

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

Hjälpämnen:

Citalopram Orion innehåller laktosmonohydrat. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. läkemedlet är näst intill natriumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner:

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

Kontraindicerade kombinationer:

MAO hämmare

Samtidig behandling med MAO-hämmare kan ge allvarliga biverkningar, inklusive serotonergt syndrom (se avsnitt 4.3 och 4.4). Fall av allvarliga och i några fall dödliga reaktioner, har rapporterats hos patienter som tagit ett SSRI-preparat i kombination med en MAO-hämmare, inklusive den selektiva MAO-hämmaren selegilin och de reversibla MAO-hämmarna linezolid och moklobemid och hos patienter som nyligen har avslutat en SSRI-behandling och påbörjat en behandling med en MAO-hämmare. I några fall har symptom som liknar serotonergt syndrom förekommit. Symptom på interaktion mellan aktivt ämne och en MAO-hämmare inkluderar: agitation, tremor, myoklonus och hypertermi.

Pimozid

Samtidig behandling med en enkeldos av pimozid 2 mg till individer behandlade med racemisk citalopram 40 mg dagligen i 11 dagar orsakade en ökning av AUC och C_{max} av pimozid, dock ej konstant genom hela studien. Den samtida administreringen av pimozid och citalopram resulterade i en genomsnittlig förlängning av QTc intervallet med ca 10 millisekunder. På grund av att interaktion setts vid en låg dos med pimozid är samtidigt administrering av citalopram och pimozid kontraindicerat.

Förlängning av QT-intervallet

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

Kombinationer som kräver försiktighet:

Selegilin (selektiv MAO-B-hämmare):

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

Serotonerga läkemedel

Samtidig användning av serotonerga läkemedel (t.ex tramadol, buprenorfin, sumatriptan) kan förstärka 5-HT associerade effekter. Samtidig behandling med citalopram och 5-HT agonister, som sumatriptan och andra triptaner, rekommenderas ej förrän mer information finns tillgänglig (se avsnitt 4.4).

Vid den farmakodynamiska nivån har fall med serotonergt syndrom med citalopram och buspiron rapporterats.

Litium och tryptofan

Inga farmakodynamiska interaktioner har påvisats i kliniska studier där citalopram har givits samtidigt som litium. Det föreligger dock rapporter om förstärkta serotonerga effekter när SSRI-preparat gavs i kombination med litium eller tryptofan. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av citalopram och dessa aktiva substanser. Regelbundna kontroller av litiumkoncentrationerna bör utföras som vanligt.

Läkemedel som sänker kramptröskeln

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

Blödningar

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

Johannesört

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

Alkohol

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

ECT (elektrokonvulsiv terapi)

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

Läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi

Försiktighet ska iakttagas vid samtidig användning av andra läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi eftersom de, liksom citalopram, potentiellt förlänger QT intervallet och ökar risken för maligna arytmier (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner:

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

Farmakokinetiska interaktioner baserade på plasmaproteinbindning bör inte förväntas.

Födointag

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

Effekt av andra substanser på citaloprams farmakokinetik:

CYP2C19 hämmare

Samtidig administrering av escitalopram (den aktiva enantiomeren av citalopram) med omeprazol 30 mg en gång dagligen (en CYP2C19 hämmare) gav en måttlig (ca 50 %) ökning av plasmakoncentrationer av escitalopram. Därför bör försiktighet iaktas vid samtidig behandling med CYP2C19 hämmare (t.ex. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin). En minskning av dosen av citalopram kan vara nödvändig baserat på övervakning av biverkningar under samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

Cimetidin

Cimetidin (potent CYP2D6, 3A4 och 1A2 hämmare) orsakade en måttlig ökning av medelvärdet för steady state-nivåerna för citalopram. Försiktighet skall vidtas när citalopram administreras i kombination med cimetidin. Dosjustering kan vara berättigat.

Metoprolol

Escitalopram (den aktiva enantiomeren av citalopram) är en hämmare av enzymet CYP2D6. Försiktighet rekommenderas när citalopram administreras samtidigt med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av detta enzym och som har ett smalt terapeutiskt index, t.ex. flekainid, propafenon och metoprolol (användning vid hjärtsvikt) eller vissa CNS aktiva läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6, t.ex. antidepressiva som desipramin, klomipramin och nortriptylin eller neuroleptika som risperidon, tioridazin och haloperidol. Dosjustering kan krävas.

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

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

Effekt av citalopram på andra substansers farmakokinetik:

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

Metoprolol

En farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktionsstudie av samtidig administrering av citalopram och metoprolol (CYP2C6-substrat) medförde en 2-faldig ökning av metoprolols plasmanivåer. Inga kliniskt signifikanta effekter på blodtryck eller hjärtfrekvens observerades.

Desipramin, imipramin

En farmakokinetisk studie visade ingen påverkan av vare sig nivåerna av citalopram eller imipramin, även om nivåerna av desipramin, den primära metaboliten av imipramin, var förhöjda. När desipramin kombineras med citalopram, har en ökning av plasmakoncentrationen av desipramin observerats. En minskning av desipramindosen kan vara nödvändig.

Övriga

Följaktligen har inga eller mycket små förändringar av ingen signifikant betydelse observerats när citalopram getts med CYP1A2 substrat (klozapin och teofyllin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramin och mefenytoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin, risperidon) och CYP3A4 (warfarin, karbamazepin (och dess metabolit karbamazepinoxid) och triazolam).

Inga farmakokinetiska interaktioner observerades mellan citalopram och levomepromazin, eller digoxin, (vilket indikerar att citalopram varken inducerar eller inhiberar P-glukoprotein).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (fler än 2 500 exponerade fall) indikerar ingen missbildande fetal/neonatal toxicitet. Med hänsyn tagen till nedanstående aspekter kan citalopram användas under graviditet om behov föreligger.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Det finns rapporter om att utsättningssymtom har förekommit hos nyfödda vars mor har använt selektiva serotoninåterupptagshämmare under graviditeten.

Citalopram bör endast användas under graviditet då det är absolut nödvändigt. Vid användning under graviditet bör dosen reduceras, och om möjligt sättas ut, under de sista veckorna före förlossning. Nyfödda ska observeras om modern använt Citalopram Orion sent under graviditet, särskilt i tredje trimestern. Abrupt avbrytande ska undvikas under graviditet.

Följande symtom kan uppträda hos nyfödda barn efter att modern använt SSRI/SNRI sent under graviditet: andningssvårigheter, cyanos, apné, kramper, temperaturinstabilitet, matningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertonus, hypotonus, hyperreflexi, tremor, darrningar, irritabilitet, letargi, ihållande gråt, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero antingen på serotonerga effekter eller utsättningssymtom. I en majoritet av fallen debuterar dessa komplikationer omedelbart eller inom 24 timmar efter partus.

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Biverkningar observerade under användning av citalopram är normalt milda och av övergående natur. De är mest framträdande under behandlingens första veckor och avtar vanligen därefter.

För följande reaktioner har ett dos-responssamband visats: ökad svettning, muntorrhet, insomni, somnolens, diarré, illamående och trötthet.

Tabellen visar biverkningar (%) som associerats med SSRI och/eller citalopram och som observerats antingen hos $\geq 1\%$ av patienterna i dubbelblinda placebokontrollerade studier eller efter lanseringen av läkemedlet. Biverkningarnas frekvens klassificeras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ och $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ och $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ och $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymf-systemet						Trombocytopeni
Immunsystemet						Överkänslighet, anafylaktiska reaktioner
Endokrina störningar						Onormal ADH utsöndring
Metabolism och nutrition		Minskad aptit, minskad vikt	Ökad aptit, ökad vikt	Hypонатremi		Hypokalemi
Psykiska störningar		Sömnstörningar, koncentrations-svårigheter, onormala drömmar, amnesi, ångest, minskad libido, agitation, nervositet, apati, förvirring, onormal orgasm (kvinnor)	Aggression, depersonalisering, hallucinationer, mani, eufori, ökad libido			Panikattacker, bruxism, rastlöshet, suicidtankar, suicidalt beteende ²⁾
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, insomni, huvudvärk	Migrän, tremor parestesi, yrsel, vaksamhetsstörningar	Synkopé	Konvulsion grand mal, dyskinesi, smakförändring		Konvulsioner, serotonin syndrom, extrapyramidala störningar, akatisi, rörelsestörningar
Ögon	Ackommodationssstörningar		Mydriasis			Synstörningar
Öron och balansorgan		Tinnitus				
Hjärtat	Palpitationer		Bradykardi, takykardi		Supraventrikulär arytm	QT-förlängning ¹⁾ , ventrikulär arytm inklusive torsade de pointes
Blodkärl		Hypotoni, hypertoni		Blödningar		Ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstorg and mediastinum		Gäspningar, rinit, sinusit	Hosta			Epistaxis

MedDRA- organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Magtarm- kanalen	Illamående, muntorrhet,	Diarré, förstoppning, dyspepsi, kräkningar, buksmärta, flatulens, onormalt stor salivavsöndring				Gastrointesti- nal blödning (inkl. rektal blödning)
Lever och gallvägar			Ökad lever- enzymaktivite t	Hepatit		Onormala leverfunktionsv ärden
Hud och subkutan vävnad	Ökad svettning	Klåda	Urticaria, alopeci, hudutslag, purpura, fotosensitivite t			Angioödem, ekkymos och övriga blödningar i hud- och slemhinnor
Muskuloskel etala systemet och bindväv		Myalgi, artralgi				
Njurar och urinvägar		Urineringsprob- lem, polyuri	Urinretention			
Reproduk- tionsorgan och bröstkörtel		Impotens, ejakulations- problem, utebliven ejakulation, dysmenorré, anorgasmi hos kvinnor	Kvinnor: menorragi		Galaktorré	Kvinnor: metrorragi, postpartum- blödning ³ Män: priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerin gsstället	Svaghet	Trötthet	Ödem, allmän sjukdomskän sla	Pyrexia		

Antal patienter: Citalopram/placebo = 1 346/545

¹)Fall av QT-intervallförlängning och ventrikulär arytm i inklusive torsade de pointes har rapporterats efter att citalopram godkänts för försäljning. Detta gäller främst hos kvinnliga patienter, med hypokalemi, eller med befintlig QT-förlängning eller andra hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 och 5.1).

²)Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med citalopram eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

³)Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Utsättningssyndrom vid avslutad behandling:

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

Klasseffekt:

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Toxicitet:

Omfattande kliniska data med överdosering av citalopram är begränsade och många fall involverar samtidigt överdosering av andra läkemedel/alkohol. Dödsfall med enbart citalopram har rapporterats, dock har majoriteten av dödsfall involverat överdosering med annan samtidig medicinering.

Symtom:

Följande symtom observerades vid överdosering av citalopram: kramper, takykardi somnolens, QT-förlängning, koma, kräkningar, tremor, hypotoni, hjärtstillestånd, illamående, serotonergt syndrom, agitation, bradykardi, yrsel, grenblock (BBB), QRS-förlängning, hypertoni, mydriasis, torsade de pointes, stupor, svettningar, cyanos, hyperventilation, och atrial och ventrikulär arrytm.

Behandling:

Det finns ingen särskild antidot till citalopram. Symtomatisk understödande behandling rekommenderas. Aktivt kol, osmotiskt verksamt laxativt medel (såsom natriumsulfat) och ventrikelsköljning ska övervägas. Om medvetandet är påverkat bör patienten intuberas. Vitala funktioner ska övervakas. EKG övervakning tillråds vid överdosering hos patienter med medfödd hjärtsvikt/bradyarytmier, hos patienter som samtidigt använder andra läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller hos patienter med förändrad metabolism, t.ex. nedsatt leverfunktion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Psykoanaleptika, Selektiva serotoninåterupptagshämmare, ATC-kod: N06AB04

Citalopram är ett bicykliskt isobenzofuranderivat, ej besläktat med tricykliska, tetracykliska eller några andra antidepressiva läkemedel. Citalopram är ett racemat där den ena enantiomeren (s-formen) är farmakologiskt aktiv.

Farmakodynamiska effekter

Den farmakodynamiska effekten består i en potent och selektiv inhibering av serotonin- (5-HT) återupptag.

Klinisk effekt och säkerhet

Långtidsanvändning av citalopram inducerar inte tolerans mot hämning av 5-HT-upptag. Citalopram har en liten eller ingen effekt på noradrenalin (NA), dopamin (DA) och gamma-aminobutansyra (GABA) återupptag.

Citalopram har ingen eller låg affinitet till serotoninreceptorerna 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminreceptorerna D₁ och D₂, alfa₁, alfa₂-receptorer, beta-adrenoceptorer, histamin H₁-receptorer och kolinerga (muskarina) receptorer.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Citalopram är ett racemat där S-enantiomeren anses svara för den farmakodynamiska effekten. De farmakokinetiska resultaten är baserade på racematet.

Absorption

Absorptionen är i det närmaste fullständig och oberoende av födointag. Maximal plasmanivå nås efter cirka 4 timmar (intervall 1–6 timmar) efter administrering. Oral biotillgänglighet är cirka 80 %.

Distribution

Distruptionsvolymen (V_d) är ca. 14 (12–17) l/kg. Bindningsgraden till plasmaprotein är cirka 80 % för citalopram och dess huvudmetaboliter.

Metabolism

Citalopram metaboliseras till desmetylcitalopram, didesmetylcitalopram, citalopram-N-oxid och deaminerade propionsyraderivat. Citaloprams huvudmetaboliter desmetylcitalopram och didesmetylcitalopram är båda SSRI. De är båda mindre potenta och mindre selektiva än citalopram och anses inte bidra till den antidepressiva effekten.

Eliminering

Elimineringshalveringstiden ($T_{1/2\beta}$) är cirka 36 timmar (intervall 28–42 timmar), och systemisk plasmaclearance (Cl_s) är cirka 0,3–0,4 l/min. Citalopram elimineras främst via levern (85 %) och resten (15 %) via njurarna. 12–23 % av den dagliga dosen utsöndras i urin som oförändrat citalopram. Metabolt clearance är cirka 0,3 l/min och renal clearance är cirka 0,05–0,08 l/min.

Kinetiken är linjär. Jämviktskoncentrationen i plasma uppnås efter 1–2 veckor och varierar fyrfaldigt mellan individer. Det finns inget tydligt samband mellan plasmakoncentrationer av citalopram och respons eller biverkningar.

Äldre patienter (> 65 år)

Längre halveringstider och minskade clearancevärden p.g.a. minskad metabolism har visats hos äldre patienter. Systemisk exponering (AUC) är cirka 50 % högre i äldre jämfört med unga friska frivilliga (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 10–53 ml/min) ökar halveringstiden och en liten ökning i exponeringen har observerats. Plasmakoncentrationen av metaboliter har inte studerats men kan antas öka (se avsnitt 4.2).

Polymorfism

Det har observerats att patienter som är långsamma metaboliserare med avseende på CYP2C19 får dubbelt så höga plasmakoncentrationer av escitalopram jämfört med snabba metaboliserare. Ingen signifikant förändring i exponering observerades i långsamma metaboliserare med hänsyn till CYP2D6 (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Fosfolipidos i flera organ har observerats vid upprepad tillförsel till råttor. Denna reversibla reaktion orsakas av flera lipofila aminer och kunde inte kopplas till morfologiska eller funktionella effekter. Klinisk signifikans är inte påvisad. Ändringar i benbildning observerades vid höga, maternellt toxiska doser i embryotoxiska studier i råttor. Dessa effekter kan bero på den farmakologiska effekten av citalopram eller kan bero på den indirekta effekten av maternell toxicitet. Peri- och postnatale studier har visat reducerad överlevnad under digivningstiden. Den potentiella risken för människa är inte känd. Data från djurstudier har visat att citalopram inducerar en minskning i fertilitetsindex och graviditetsindex, minskning i antalet implantationer och påverkar spermakvaliteten vid exponering som är större än vad människa exponeras för.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Majsstärkelse
Laktosmonohydrat
Kopovidon
Cellulosa, mikrokristallin
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Makrogol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 4 år
Burk: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC-aluminiumblister.

28 tabletter (2 x 14 tabletter) och 98 tabletter (7 x 14 tabletter).

HDPE plastburk

Citalopram Orion 10 mg filmdragerade tabletter: 30, 100 och 1000 tabletter
Citalopram Orion 20 mg filmdragerade tabletter: 30, 56, 100, 250 och 1000 tabletter
Citalopram Orion 40 mg filmdragerade tabletter: 30, 56, 100, och 500 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg tabl.: 20582
20 mg tabl.: 20583
40 mg tabl.: 20584

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 24 februari 2006
Datum för den senaste förnyelsen: 24 februari 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.11.2020