

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Citalopram STADA 10 mg filmuhúðaðar töflur.
Citalopram STADA 20 mg filmuhúðaðar töflur.
Citalopram STADA 40 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Citalopram STADA 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 12,495 mg af citalopram hýdróbrómíði, sem jafngildir 10 mg af citaloprami.

Citalopram STADA 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 24,99 mg af citalopram hýdróbrómíði, sem jafngildir 20 mg af citaloprami.

Citalopram STADA 40 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 49,98 mg af citalopram hýdróbrómíði, sem jafngildir 40 mg af citaloprami.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Citalopram STADA 10 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlóttar, hvítar töflur, 6 mm í þvermál.

Citalopram STADA 20 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlóttar, hvítar töflur með deiliskoru og 8 mm í þvermál.
Töflunum má skipta í jafna skammta.

Citalopram STADA 40 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlóttar, hvítar töflur með deiliskoru og 10 mm í þvermál.
Töflunum má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við alvarlegum þunglyndislotum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Citalopram skal gefa sem stakan 20 mg skammt til inntöku einu sinni á dag.
Skammtinn má auka samkvæmt svörum hvers sjúklings í að hámarki 40 mg á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (>65 ára)

Hjá öldruðum sjúklingum skal minnka skammtinn niður í helming af ráðlögðum skammti, t.d. 10-20 mg á dag. Ráðlagður hámarksskammtur hjá öldruðum er 20 mg á dag.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun ef sjúklingurinn er með væga til miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín., sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ráðlagður upphafs-skammtur er 10 mg á dag fyrstu tvær vikur meðferðar hjá sjúklingum með væga eða miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Auka má skammtinn samkvæmt svörum hvers sjúklings í 20 mg á dag. Gæta skal varúðar og ráðlagt er að auka skammt sérstaklega varlega hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Slakir CYP2C19 umbrjótar (poor metabolisers)

Ráðlagður upphafs-skammtur fyrstu tvær vikur meðferðar hjá sjúklingum sem vitað er að eru slakir CYP2C19 umbrjótar er 10 mg á dag. Auka má skammtinn samkvæmt svörum hvers sjúklings í að hámarki 20 mg á dag (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki skal nota citalopram til meðferðar hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.4).

Fráhvarfseinkenni sem koma fram þegar meðferð er hætt

Forðast skal að hætta meðferð snögglega. Þegar meðferð með citaloprami er hætt skal minnka skammtinn smám saman, á að minnsta kosti einni til tveimur vikum, til að minnka hættuna á fráhvarfseinkennum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef óbærileg einkenni koma fram í kjölfar skammtaminnkunar eða þegar meðferð er hætt má íhuga að hefja gjöf lyfsins aftur í fyrri skammti. Læknirinn getur síðan haldið áfram að minnka skammtinn, en hægar.

Lyfjagjöf

Citalopram skal gefa í einum skammti til inntöku, annaðhvort að morgni eða að kvöldi. Töflurnar má taka með eða án fæðu, en með vökva.

Meðferðarlengd

Eftir að meðferð er hafin skal ekki búast við að verkun við þunglyndi komi fram fyrstu tvær vikurnar að minnsta kosti. Halda skal meðferð áfram þar til sjúklingur hefur verið einkennalaus í 4-6 mánuði. Hætta skal meðferð með citaloprami smám saman, ráðlagt er að skammturinn sé minnkaður smám saman á 1-2 vikum.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir citaloprami eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- MAO-hemlar (mónóamín oxídasahemlar)
Í sumum tilvikum koma fram einkenni sem líkjast serótónín heilkenni.
- Ekki skal gefa sjúklingum sem fá MAO-hemla, þ.m.t. selegilin, stærri skammt af citaloprami en 10 mg/dag. Ekki skal gefa citalopram í fjórtán daga eftir að notkun óafturkræfs MAO-hemils er hætt, eða þann tíma sem tiltekinn er í leiðbeiningum um ávísun afturkræfra MAO-hemla. Ekki skal hefja notkun MAO-hemils fyrr en sjö dögum eftir að notkun citaloprams er hætt (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota citalopram ásamt linezolidi nema aðstæður séu fyrir hendi til að hafa nákvæmt eftirlit með blóðþrýstingi (sjá kafla 4.5).
- Samhliða meðferð með pimozidi (sjá einnig kafla 4.5).
- Ekki má nota citalopram hjá sjúklingum með þekkta lengingu á QT-bili eða meðfætt heilkenni langs QT-bils.

- Ekki má gefa citalopram ásamt lyfjum sem vitað er að valda lengingu QT-bili (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðferð hjá öldruðum sjúklingum og sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi, sjá kafla 4.2.

Börn

Ekki skal nota citalopram til meðferðar hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára . Sjálfsvígstengd hegðun (sjálfsvígstilraunir og sjálfsvígshugsanir) og óvild (aðallega árásgirni, mótþrói og reiði) sást oftast í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglíngum á meðferð með þunglyndislyfjum en hjá þeim sem fengu meðferð með lyfleysu. Ef tekin er ákvörðun um meðferð, byggt á klínískri þörf, skal fylgjast náið með því hvort sjálfsvígseinkenni koma fram hjá sjúklinginum. Að auki vantar upplýsingar um öryggi langtíma notkunar hjá börnum og unglíngum hvað varðar vöxt, þroska og vitsmuna- og atferlisþroska.

Aukning kvíða (paradoxical anxiety)

Hjá sumum sjúklingum getur kvíði aukist við upphaf meðferðar með þunglyndislyfjum við felmtursröskun. Venjulega dregur úr þessum öfugu áhrifum á fyrstu tveimur vikunum eftir að meðferð er hafin. Ráðlagt er að nota lítinn skammt í upphafi til að minnka hættu á aukningu á kvíða.

Blóðnatríumlækkun

Tilkynnt hefur verið um tilvik af blóðnatríumlækkun, líklega vegna óeðlilegrar seytingar þvagstemmaþvaka (SIADH), sem mjög sjaldgæf, óæskileg aukaverkun af notkun SSRI-lyfja. Venjulega gengur þetta til baka þegar meðferð er hætt. Eldri konur virðast einkum eiga þetta á hættu.

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir og klínísk versnun

Aukin hætta á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengd tilvik) fylgir þunglyndi. Sú hætta er viðvarandi þar til umtalsverðum bata er náð. Þar sem ekki er víst að bati komi fram á fyrstu vikum meðferðar eða lengur, skal fylgjast nákvæmlega með sjúklingum þar til slíkur bati kemur fram. Almenn klínísk reynsla sýnir að hættan á sjálfsvígi getur aukist á fyrstu stigum bata.

Aðrar geðraskanir sem citalopram er notað við, geta einnig tengst aukinni hættu á sjálfsvígstengdum atburðum. Til viðbótar getur þetta ástand verið fylgikvill með alvarlegu þunglyndi. Því skal gera sömu varúðarráðstafanir þegar sjúklingar með aðrar geðraskanir eru meðhöndlaðir og gerðar eru fyrir sjúklinga með alvarlegt þunglyndi.

Þekkt er að sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengd tilvik, eða þeir sem hafa verulegar sjálfsvígshugmyndir áður en meðferð er hafin, eiga sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígstilraunir frekar á hættu og ættu þeir að vera undir nákvæmu eftirliti á meðan á meðferð stendur.

Safngreining á klínískum rannsóknum á þunglyndislyfjum, með samanburði við lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með geðræn vandamál, sýndi aukna hættu á sjálfsvígshögðun við notkun þunglyndislyfja, samanborið við lyfleysu, hjá sjúklingum yngri en 25 ára.

Fylgjast skal náið með sjúklingum, og sérstaklega þeim sem eru í áhættuhópi, á meðan á meðferð stendur, einkum í upphafi meðferðar og í kjölfar skammtabreytinga. Vekja skal athygli sjúklinga (og umönnunaraðila sjúklinga) á nauðsyn þess að fylgjast með allri klínískri afturför, sjálfsvígshögðun eða sjálfsvígshugsunum og óvenjulegum breytingum á hegðun og að leita strax til læknis ef þessi einkenni koma fram.

Hvíldaróþol/hughreyfióeirð (Akathisia/psychomotor restlessness)

Notkun sértaekra serótónín endurupptökuhemla/serótónín-noradrenalín endurupptökuhemla (SSRI/SNRI-lyf) hefur verið tengd hvíldaróþoli, sem einkennist af huglægt óþægilegum eða illþolanlegum óróleika og hreyfiþörf, en viðkomandi getur oft hvorki staðið eða setið kyrr. Mestar líkur eru á þessu á fyrstu vikum meðferðar. Hjá sjúklingum sem fá þessi einkenni getur verið skaðlegt að auka skammtinn.

Oflæti (mania)

Gæta skal varúðar við notkun citaloprams hjá sjúklingum með sögu um oflæti/ólmhug. Hætta skal notkun citaloprams hjá öllum sjúklingum sem sveiflast yfir í oflæti.

Krampar/flog

Við notkun þunglyndislyfja er hugsanlega hætt á krömpum/flogum.

Hætta skal notkun citaloprams hjá öllum sjúklingum sem fá krampa/flog. Forðast skal notkun citaloprams hjá sjúklingum með óstöðuga flogaveiki og fylgjast skal vandlega með sjúklingum með flogaveiki sem náðst hefur stjórn á. Hætta skal notkun citaloprams ef tíðni floga eykst.

Sykursýki

Meðferð með SSRI-lyfjum getur haft áhrif á blóðsykurstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki. Aðlaga getur þurft skammt af insúlíni og/eða sykursýkislyfjum til inntöku.

Þrönghornsgláka

SSRI lyf, þ.m.t. citalopram, geta haft áhrif á stærð ljósops og valdið víkkun þess. Þessi ljósopsvíkkandi áhrif geta þrengt sjónarhornið sem veldur auknum þrýstingi innan augans og þrönghornsgláku, einkum hjá viðkvæmum sjúklingum. Því skal gæta varúðar við notkun citaloprams hjá sjúklingum með þrönghornsgláku eða sögu um gláku.

Serótónín heilkenni

Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um serótónín heilkenni hjá sjúklingum sem nota sértækra serótónín endurupptökuhempla. Blanda einkenna, s.s. æsings, skjálfta, vöðvakippa og ofurhita, getur bent til að þetta heilkenni sé að koma fram. Meðferð með citaloprami skal strax hætt og meðferð við einkennum hafin.

Serótónvirk efni

Citalopram skal ekki nota samhliða lyfjum eða fæðubótarefnum með serótónvirk áhrif, s.s. triptanlyfjum (þ.m.t. sumatriptani), ópíóíðum (þ.m.t. tramadoli), oxitriptani [einnig þekkt sem 5-hýdroxýtryptophan (5-HTP)] eða tryptophani.

Blæðingar

Tilkynnt hefur verið um lengdan blæðingartíma og/eða óeðlilegar blæðingar, s.s. flekkblæðingar, blæðingar frá leggöngum, blæðingar í meltingarvegi og blæðingar í húð eða slímhúð við notkun SSRI-lyfja (sjá kafla 4.8). Serótónín endurupptökuhemplar (SSRI)/serótónín-noradrenalín endurupptökuhemplar (SNRI) geta aukið hættu á blæðingum eftir fæðingu (sjá kafla 4.6 og 4.8). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem nota SSRI-lyf, einkum við samhliða notkun virkra efna sem vitað er að hafa áhrif á virkni blóðflagna eða annarra virkra efna sem geta aukið hættu á blæðingu, og hjá sjúklingum með sögu um blæðingarsjúkdóm (sjá kafla 4.5).

Raflostsmeðferð

Litlar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um samhliða notkun citaloprams og raflostsmeðferðar, því er ráðlagt að gæta varúðar.

Jóhannesarjurt (Hypericum perforatum, Jónsmessurunni)

Aukaverkanir geta aukist við samhliða notkun citaloprams og náttúrlyfja sem innihalda Jóhannesarjurt (Hypericum perforatum, St. John's wort). Því skal ekki nota citalopram og Jóhannesarjurt samhliða (sjá kafla 4.5).

Fráhvarfseinkenni sem koma fram þegar meðferð með SSRI-lyfjum er hætt

Algengt er að fráhvarfseinkenni komi fram þegar meðferð er hætt, einkum ef meðferð er hætt snögglega (sjá kafla 4.8). Í klínískri rannsókn á fyrirbyggingu bakslags með citaloprami komu óæskileg einkenni (meintilvik) fram hjá 40% sjúklinga sem hættu meðferð en 20% þeirra sem héldu áfram að taka citalopram.

Hættan á fráhvarfseinkennum getur verið háð nokkrum þáttum, þ.m.t. lengd meðferðar og skammtastærð og hraða skammtaminnkunar. Algengustu einkennin sem tilkynnt hefur verið um eru

sundl, skyntruflanir (þ.m.t. náladofi), svefntruflanir (þ.m.t. svefnleysi og ákafir draumar), æsingur eða kvíði, ógleði og/eða uppköst, skjálfti, ringlun, svitatilhneiging, höfuðverkur, niðurgangur, hjartsláttarónot, tilfinningalegt ójafnvægi, skapstygð og sjóntruflanir. Þessi einkenni eru almennt væg til miðlungi mikil, hjá sumum sjúklingum geta þau hins vegar verið veruleg.

Þau koma yfirleitt fram fyrstu dagana eftir að meðferð er hætt, en örsjaldan hefur verið tilkynnt um slík einkenni hjá sjúklingum sem hafa óvart gleymt að taka skammt.

Einkennin ganga yfirleitt til baka af sjálfu sér og eru yfirleitt horfin innan 2 vikna, þó þau geti hjá sumum einstaklingum verið langvarandi (2-3 mánuðir eða meira). Því er ráðlagt að minnka skammt citaloprams smám saman þegar meðferð er hætt, á tíma sem er nokkrar vikur eða mánuðir, byggt á þörfum sjúklingsins (sjá „Fráhvarfseinkenni þegar meðferð er hætt“, kafla 4.2).

Geðrof

Hjá sjúklingum með geðrof með þunglyndislotum getur meðferð aukið geðrofseinkenni.

Lenging á QT-bili

Citalopram hefur reynst valda skammtaháðri lengingu á QT-bili. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um lengingu á QT-bili og sleglataktruflanir, þ.m.t. torsades de pointes, aðallega hjá kvenkyns sjúklingum, sjúklingum með blóðkalíumlækkun eða sjúklingum sem fyrir eru með lengingu á QT-bili eða aðra hjartasjúkdóma (sjá kafla 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 og 5.1).

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulegan hægslátt; eða hjá sjúklingum sem nýlega hafa fengið brátt hjartadrep eða eru með ómeðhöndlaða hjartabilun.

Truflun á blóðsaltajafnvægi, s.s. blóðkalíumlækkun og blóðmagnesíumlækkun, eykur hættuna á alvarlegum taktruflunum og skal leiðrétta áður en meðferð með citaloprami er hafin.

Ef sjúklingar með stöðugan hjartasjúkdóm eru meðhöndlaðir skal íhuga skoðun hjartalínurits áður en meðferð er hafin.

Ef einkenni hjartsláttartruflana koma fram á meðan á meðferð með citaloprami stendur skal hætta meðferðinni og taka hjartalínurit.

Kynlífstruflun

Sértækir serótónín endurupptökuhemlar (SSRI)/serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlar (SNRI) geta valdið einkennum kynlífstruflunar (sjá kafla 4.8). Borist hafa tilkynningar um langvarandi kynlífstruflun þar sem einkennin eru enn til staðar þrátt fyrir að notkun SSRI-/SNRI-lyfja sé hætt.

Skert nýrnastarfsemi

Notkun citaloprams er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun innan við 30 ml/mín.) er ekki ráðlögð, þar sem engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ráðlagt er að minnka skammt (sjá kafla 4.2) ef um skerta lifrarstarfsemi er að ræða og hafa þarf nákvæmt eftirlit með lifrarstarfsemi.

Skammtaaðlögun

Svefnleysi og æsingur geta komið fram í upphafi meðferðar. Skammtaaðlögun getur komið að gagni.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamiliverkanir

Á lyfhrifastigi hefur verið tilkynnt um tilvik serótónín heilkennis með citaloprami, moclobemidi og buspironi.

Samsetningar sem ekki má nota

MAO-hemlar

Samtímis notkun citaloprams og MAO-hemla getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. serótónín heilkenni (sjá kafla 4.3).

Tilkynnt hefur verið um alvarleg og stundum lífshættuleg viðbrögð hjá sjúklingum sem fá SSRI-lyf ásamt mónóamín oxídasahemli (MAO-hemli), þ.m.t. óafturkræfa MAO-hemlinum selegilini, afturkræfu MAO-hemlunum linezolidi og moclobemidi og hjá sjúklingum sem hafa nýlega hætt notkun SSRI-lyfs og hafið notkun MAO-hemils.

Í sumum tilvikum komu fram einkenni sem líktust serótónín heilkenni. Einkenni milliverkunar virks efnis við MAO-hemil eru m.a.: ofurhiti, stífleiki, vöðvarkrakampi, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu, mögulega með snöggum breytingum á lífsmörkum, breytingar á geðrænu ástandi þ.m.t. ringlun, skapstyggð og mikill æsingur sem þróast yfir í vitglöp og dá (sjá kafla 4.3).

Lenging á QT-bili

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á lyfjahvörfum og lyfhrifum milli citaloprams og annarra lyfja sem valda lengingu á QT-bili. Ekki er hægt að útiloka samlegðaráhrif citaloprams og þessara lyfja. Því má ekki gefa citalopram samtímis lyfjum sem valda lengingu á QT-bili, eins og lyf við hjartsláttartruflunum úr flokki IA og III, geðrofslyf (t.d. fentíazín afleiður, pimozid, haloperidol), þríhringlaga þunglyndislyf, ákveðin lyf við sýkingum (t.d. sparfloxacín, moxifloxacín, erythromycin í bláæð, pentamidín, malaríulyf, einkum halofantrín), ákveðin andhistamínlyf (t.d. astemizól, mizolastín) o.s.frv.

Pimozid

Samhliða gjöf staks 2 mg skammts af pimozidi hjá einstaklingum sem meðhöndlaðir voru með 40 mg/dag af handhverfu (racemic) citaloprami í 11 daga leiddi til aukningar á AUC og C_{max} fyrir pimozid, en ekki var samræmi í því allan tímann meðan á rannsókninni stóð. Samhliða gjöf pimozids og citaloprams leiddi til meðallengingar á QTc-bili um u.þ.b. 10 msek. Þar sem þessi milliverkun hefur sést eftir gjöf lítils skammts af pimozidi má ekki gefa citalopram samhliða pimozidi.

Samsetningar sem krefjast varúðar við notkun

Selegilin (sértækur MAO-B hemill)

Í rannsókn á lyfjahvarfa-/lyfhrifamilliverkunum við samhliða gjöf citaloprams (20 mg á dag) og selegilins (10 mg á dag) (sértækur MAO-B hemill) komu engar klínískt mikilvægar milliverkanir fram. Ekki má nota citalopram samhliða selegilini í stærri skammti en 10 mg á dag (sjá kafla 4.3).

Serótónvirk efni

Lithíum, tryptophan

Engin lyfhrifamilliverkun verður milli lithíums og citaloprams. Þó hefur verið tilkynnt um aukin serótónínvirk áhrif þegar SSRI-lyf voru gefin ásamt lithíumi eða tryptophani. Því skal gæta varúðar þegar citalopram er notað samhliða þessum virku efnum. Halda skal áfram reglubundnum mælingum á gildum lithíums eins og venjulega.

Samtímis gjöf serótónvirkra lyfja, t.d. ópíóíða (þ.m.t. tramadol), triptanlyfja (þ.m.t. sumatriptan) og serótónvirkra fæðubótarefna, t.d. oxitriptans [einnig þekkt sem 5-hýdroxýtryptophan (5-HTP)] og tryptophans, getur aukið hættu á aukaverkunum sem tengjast serótóníni (5-HT).

Samtímis notkun citaloprams og 5-HT örva, eins og sumatriptans og annarra triptanlyfja, er ekki ráðlögð þar til annað kemur í ljós (sjá kafla 4.4).

Jóhannesarjurt (St. John's wort)

Lyfhrifamilliverkanir geta komið fram við samhliða notkun SSRI-lyfja og náttúrulyfja sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, St. John's wort), sem getur leitt til aukinnar tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.4). Milliverkanir tengdar lyfjahvörfum hafa ekki verið rannsakaðar.

Blæðingar

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem samtímis fá meðferð með segavarnarlyfjum, lyfjum sem hafa áhrif á virkni blóðflagna, s.s. bólgueyðandi gigtarlyfjum, acetylsalicylsýru, dipyrídamoli og ticlopidíni eða öðrum lyfjum (t.d. ódæmigerðum geðrofslyfjum, fentíazínnum, þríhringlaga þunglyndislyfjum) sem geta aukið hættu á blæðingu (sjá kafla 4.4).

Raflostsmeðferð (ECT)

Engar klínískar rannsóknir eru fyrirbyggjandi sem sýna fram á áhættu eða ábata við notkun citaloprams samtímis raflostsmeðferð (sjá kafla 4.4).

Áfengi

Ekki hafa komið í ljós neinar lyfhrifa-/lyfjahvarfamilliverkanir milli citaloprams og áfengis. Hins vegar er ekki ráðlegt að nota áfengi og citalopram saman.

Lyf sem valda blóðkalíumlækkun/blóðmagnesiumlækkun

Gæta skal varúðar við samhliða notkun lyfja sem valda blóðkalíumlækkun/blóðmagnesiumlækkun, þar sem þannig ástand eykur hættu á illkynja hjartsláttartruflunum (sjá kafla 4.4).

Lyf sem lækka krampaþröskuld

SSRI-lyf geta lækkað krampaþröskuld. Gæta skal varúðar við samhliða notkun annarra lyfja sem geta lækkað krampaþröskuld (t.d. þunglyndislyf (þríhringlaga þunglyndislyf, SSRI-lyf), geðrofslyf (fentíazín, tíóxanten afleiður og bútýrófenón afleiður), mefloquin, bupropion og tramadol).

Lyfjahvarfamilliverkanir

Citalopram er umbrotið í desmethylcitalopram fyrir tilstilli CYP2C19 (u.þ.b. 38%), CYP3A4 (u.þ.b. 31%) og CYP2D6 (u.þ.b. 31%) ísóensíma cytochrom P450 kerfisins. Sú staðreynd að citalopram er umbrotið af fleiri en einu CYP ensími þýðir að minni líkur eru á að hömlun verði á umbroti þess, þar sem verkun eins ensíms getur komið í stað annars sem er hamlað. Því er mjög lítil hættu á milliverkunum tengdum lyfjahvörfum þegar citalopram er gefið samtímis öðrum lyfjum við klíníska notkun.

Fæða

Ekki hefur verið tilkynnt um að neysla fæðu hafi áhrif á frásog citaloprams eða á aðra eiginleika tengda lyfjahvörfum.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf citaloprams

Samtímis gjöf ketoconazols (öflugur CYP3A4 hemill) breytti ekki lyfjahvörfum citaloprams.

Í rannsókn á lyfjahvarfamilliverkunum lithíums og citaloprams komu engar milliverkanir tengdar lyfjahvörfum fram (sjá einnig hér framar).

Cimetidin

Cimetidin (öflugur CYP2D6, 3A4 og 1A2 hemill) olli lítilsháttar hækkun á meðalgildum citaloprams við jafnvægi. Gæta skal varúðar þegar citalopram er gefið ásamt cimetidini. Þörf getur verið á skammtaaðlögun.

Samtímis gjöf escitaloprams (virk handhverfa citaloprams) með 30 mg af omeprazoli einu sinni á dag (CYP2C19 hemill) olli miðlungi mikilli (u.þ.b. 50%) aukningu á plasmastyrk escitaloprams. Því skal gæta varúðar þegar það er notað samhliða CYP2C19 hemli (t.d. omeprazoli, esomeprazoli, fluconazoli, fluvoxamini, lansoprazoli, ticlopidíni) eða cimetidini. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammt citaloprams í samræmi við eftirlit með aukaverkunum á meðan á samhliða meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Áhrif citaloprams á önnur lyf

Escitalopram (virka handhverfa citaloprams) er CYP2D6 ensímhemill. Gæta skal varúðar þegar citalopram er notað með lyfjum sem eru aðallega umbrotin af þessu ensími, og hafa þröngan lækningalegan stuðul, t.d. flecainid, propafenon og metoprolol (þegar notað við hjartabilun), eða sumum lyfjum sem verka á miðtaugakerfið og eru aðallega umbrotin af CYP2D6, t.d. lyf við þunglyndi eins og desipramin, clomipramin og nortriptylin eða geðrofslyf eins og risperidon, thioridazin og haloperidol.

Metoprolol

Skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg. Samtímis gjöf með metoprololi leiddi til tvöfaldrar aukningar á plasmagildum metoprolols, en jók ekki marktækt verkun metoprolols á blóðþrýsting og hjartsláttartakt.

Citalopram og desmethylcitalopram eru óverulegir CYP2C9, CYP2E1 og CYP3A4 hemlar, og aðeins vægir CYP1A2, CYP2C19 og CYP2D6 hemlar samanborið við önnur SSRI-lyf sem staðfest er að séu öflugir hemlar.

Levomepromazin, digoxin, carbamazepin

Engar eða mjög litlar breytingar, sem hafa enga klíniska þýðingu, sáust þegar citalopram var gefið ásamt hvarfefnum CYP1A2 (clozapin og theophyllin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramin og mephenytoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin, risperidon) og CYP3A4 (warfarin, carbamazepin (og umbrotsefni þess, carbamazepin epoxid) og triazolam).

Engin lyfjahvarfamilliverkun sást á milli citaloprams og levomepromazins eða digoxins (sem bendir til þess að citalopram hvorki auki né hamli P-glykóprótein).

Desipramin, imipramin

Í rannsókn á lyfjahvörfum var ekki sýnt fram á nein áhrif á gildi citaloprams eða imipramins, þó að gildi desipramins, aðalumbrotsefnis imipramins, hafi hækkað. Þegar desipramin er notað ásamt citaloprami hefur sést aukning á þétni desipramins í plasma. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammt desipramins.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Mikið magn upplýsinga um þungaðar konur (yfir 2.500 þunganir) benda ekki til vansköpunar vegna eiturverkunar á fóstur/nýbura. Nota má citalopram á meðgöngu ef klínísk þörf er á, en hafa skal upplýsingarnar hér á eftir til hliðsjónar.

Fylgjast skal með nýburum ef móðirin notar citalopram á seinni stigum meðgöngu, einkum á síðasta þriðjungi.

Forðast skal að hætta meðferð snögglega á meðgöngu.

Eftirfarandi einkenni geta komið fram hjá nýburanum þegar móðirin hefur notað SSRI-lyf/SNRI-lyf á síðari hluta meðgöngu: öndunarerfiðleikar, blámi, öndunarstöðvun, krampar, óstöðugur líkamshiti, næringarörðuleikar, uppköst, blóðsykurslækkun, aukin vöðvaspenna, minnkuð vöðvaspenna, ofviðbrögð, skjálfti, taugaspennningur, skapstygð, svefnhöfgi, stöðugur grátur, svefnhöfgi og svefnörðugleikar. Þessi einkenni geta annaðhvort verið vegna serótónvirkra áhrifa eða fráhrarfseinkenna. Í flestum tilvikum koma þessi einkenni fram þegar í stað eða fljótlega (<24 klst.) eftir fæðingu.

Faraldsfræðilegar rannsóknir benda til þess að notkun SSRI-lyfja á meðgöngu, sérstaklega seint á meðgöngu, geti leitt til aukinnar hættu á viðvarandi lungnaháþrýstingi hjá nýburanum. Áhættan sem kom í ljós var u.þ.b. 5 tilvik á hverjar 1.000 meðgöngur. Almenn koma fram u.þ.b. 1 til 2 tilvik af viðvarandi lungnaháþrýstingi hjá nýburum fyrir hverjar 1.000 meðgöngur.

Gögn fengin úr áhorfsrannsókn benda til aukinnar hættu (minna en 2-falt meiri hættu) á blæðingum eftir fæðingu við notkun SSRI-/SNRI-lyfja í síðasta mánuði fyrir fæðingu (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Brjóstagjöf

Citalopram er skilið út í brjóstamjólk. Áætlað er að brjóstmylkingur fái u.þ.b. 5% dagskammtsins (í mg/kg) sem móðirin tekur. Aðeins hafa sést minni háttar eða engar aukaverkanir hjá ungbörnum. Þó eru fyrirliggjandi upplýsingar ekki nægilegar til að hægt sé að meta áhættuna fyrir barnið. Gæta skal varúðar.

Frjósemi

Gögn úr dýrarannsóknum sýna að citalopram getur haft áhrif á gæði sæðis (sjá kafla 5.3). Tilkyrningar hjá mönnum (human case reports) vegna ákveðinna SSRI-lyfja hafa sýnt að áhrif á gæði sæðis eru afturkræf. Hingað til hafa ekki sést áhrif á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Citalopram hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Geðlyf geta skert hæfni til að meta aðstæður og bregðast við í neyðartilvikum. Því skal upplýsa sjúklinga um þessi áhrif og vara þá við að hæfni til aksturs og stjórnunar véla getur verið skert.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir sem sést hafa við notkun citaloprams eru almennt vægar og skammvinnar. Þær eru algengastar á fyrstu til annarrar viku meðferðar en yfirleitt dregur úr þeim eftir það. Aukaverkanirnar eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum.

Í ljós hefur komið að samband er á milli skammta og svörunar við eftirfarandi aukaverkanir: Aukin svitamyndun, munnþurrkur, svefnleysi, svefnhöfgi, niðurgangur, ógleði og þreyta.

Í töflunni má sjá hlutfall aukaverkana sem tengjast SSRI-lyfjum og/eða citaloprami og sést hafa hjá $\geq 1\%$ sjúklinga, annaðhvort í tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu eða eftir markaðssetningu. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar						blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi						ofnæmi, bráðaofnæmisviðbrögð
Innkirtlar						óviðeigandi seyting þvagstemmuvaka (ADH), blóðprólaktínhækkun
Efnaskipti og næring		minnkuð matarlyst, þyngdartap,	aukin matarlyst, þyngdaraukning,	blóðnatríumlækkun		blóðkalíumlækkun

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál		æsingur, minnkuð kynhvöt, kvíði, taugaóstyrkur, ringlun, óeðlileg fullnæging (konur), óeðlilegir draumar	árásargirni, sjálfshvarf, ofskynjanir, oflæti			felmtursköst, tannagnístran, eirðarleysi, sjálfsvígs-hugmyndir, sjálfsvígs-hegðun ¹
Taugakerfi	svefnhöfgi, svefnleysi, höfuðverkur	skjálfti, náladofi, sundl, skert einbeitingar-hæfni	yfirlið	krampaflog (grand mal), hreyfitruflanir (dyskinesia), bragðskynstruflun		flog, serótónín-heilkenni, utanstrýtu-einkenni, hvíldaróþol, hreyfitruflun
Augu			ljósopsvíkkun			sjónskerðing
Eyru og vöfundarhús		eyrnasuð				
Hjarta			hægsláttur, hraðtaktur			lenging á QT-bili á hjartarafriti ¹ , takttruflun frá sleglum, þ.m.t. „torsades de pointes“
Æðar				blæðing		lágþrýstingur þegar staðið er upp
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		geispar				blóðnasir
Meltingarfæri	munnhurrkur, ógleði	niðurgangur, uppköst, hægðatregða				blæðing í meltingarvegi (þ.m.t. blæðing frá endaparmi)
Lifur og gall				lifarbólga		óeðlileg lifrarpróf
Húð og undirhúð	ofsvitnun	kláði	ofsakláði, hárlos, útbrot, purpuri, ljósnæmisviðbrögð			flekkblæðing, ofnæmisbjúgur
Stoðkerfi og bandvefur		vöðvaverkir, liðverkir				
Nýru og þvaggfæri			þvaggteppa			
Æxlunarfæri og brjóst		riструflanir, sáðlátstruflanir, sáðlátsbrestur	konur: miklar tíðablæðingar			mjólkurflæði, konur: millitíða-blæðingar, blæðingar eftir fæðingu ² , karlar: sístaða reður

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		þreyta, hiti				

1 Tilkynt hefur verið um tilvik sjálfsvígshugmynda og sjálfsvígshögðunar á meðan á meðferð með citaloprami stendur eða fljótlega eftir að meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.4).

2 Þessi aukaverkun hefur verið tilkynt eftir notkun SSRI-/SNRI-lyfja (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Lenging QT-bils

Tilkynt hefur verið um lengingu QT-bils og slegsláttartruflanir, þ.m.t. Torsade de Pointes, eftir markaðssetningu lyfsins, einkum hjá kvenkyns sjúklingum, sjúklingum með blóðkalúmlækkun og sjúklingum sem fyrir voru með lengingu QT-bils eða aðra hjartakvilla (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 og 5.1).

Beinbrot

Faraldsfræðilegar rannsóknir, einkum hjá sjúklingum 50 ára og eldri, sýna aukna hættu á beinbrotum hjá sjúklingum sem fá SSRI-lyf og þríhringlaga þunglyndislyf. Verunarahátturinn sem veldur þessu er ekki þekktur.

Fráhvarfseinkenni sem koma fram þegar meðferð með SSRI-lyfjum er hætt

Algengt er að fráhvarfseinkenni komi fram þegar meðferð með SSRI/SNRI-lyfjum er hætt (einkum ef það er gert snögglega). Algengustu einkennin sem tilkynt hefur verið um eru sundl, skyntruflanir (þ.m.t. náladofi), svefntruflanir (þ.m.t. svefnleysi og ákafir draumar), æsingur eða kvíði, ógleði og/eða uppköst, skjálfti, ringlun, svitamyndun, höfuðverkur, niðurgangur, hjartsláttarónot, tilfinningalegur óstöðugleiki, píringur og sjóntruflanir. Þessi einkenni eru almennt væg til miðlungi mikil, hjá sumum sjúklingum geta þau hins vegar verið veruleg. Því er ráðlagt að hætta meðferð smám saman með því að minnka skammt þegar ekki er lengur þörf á meðferð með citaloprami (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tilkyning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Eiturverkun

Klínískar upplýsingar um ofskömmtnun citaloprams eru takmarkaðar og í mörgum tilvikum er um að ræða ofskömmtnun annarra lyfja eða áfengis samtímis. Tilkynt hefur verið um banvæna ofskömmtnun með citaloprami einu sér, en í flestum tilvikum sem leiddu til dauða hefur verið um að ræða ofskömmtnun samhliða öðrum lyfjum.

Einkenni

Eftirfarandi einkenni hafa sést í tilvikum ofskömmtnunar með citaloprami: krampar, hraðtaktur, svefnhöfgi, lenging á QT-bili, dá, uppköst, skjálfti, lágþrýstingur, hjartastopp, ógleði, serótónín heilkenni, æsingur, hægsláttur, sundl, greinrof (bundle branch block), lenging á QRS-bili, háþrýstingur, ljósopsstækkun, „torsades de pointes“, hugstol, aukin svitamyndun, blámi, oföndun og taktruflanir í gáttum og sleglum.

Viðbrögð

Ekkert sértækt mótefni citaloprams er þekkt. Veita skal almenna einkenna- og stuðningsmeðferð. Íhuga skal notkun lyfjakola, hægðalosandi lyfs með osmótíska verkun (s.s. natríum sulfat) og magatæmingu. Ef meðvitund er skert skal barkaþræða sjúklinginn. Fylgjast skal með hjartalínuriti og lífsmörkum.

Mælt er með að taka hjartalínurit ef um ofskömmun er að ræða hjá sjúklingum með hjartabilun/hægsláttartruflanir (bradyarrhythmias) og hjá sjúklingum sem nota samhliða lyf sem valda lengingu á QT-bili, eða hjá sjúklingum með breytt efnaskipti, t.d. skerta lifrarstarfsemi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þunglyndislyf, sérhæfðir serótónín-endurupptökuhemlar, ATC flokkur: N06A B04

Verkunarháttur og lyfhrif

Þol gagnvart hindrun á upptöku 5-HT myndast ekki við langtíma notkun citaloprams.

Verkun við þunglyndi er talin tengjast sértækri hindrun á upptöku serótóníns í taugafrumum í heilanum.

Citalopram hefur næstum engin áhrif á upptöku noradrenalíns, dópamíns og gamma-amínóbútýrsýru í taugafrumum. Citalopram sýnir enga, eða aðeins mjög litla, sækni í kólnirka, histamínvirka og ýmsa adrenvirka, serótónvirka og dópamínvirka viðtaka.

Citalopram er tvíhringlaga ísóbénzofúran afleiða, sem ekki er efnafræðilega skyld þríhringlaga, fjórhringlaga og öðrum fánlegum þunglyndislyfjum. Aðalumbrotsefni citaloprams eru einnig sértækir serótónín-endurupptökuhemlar, en þó veikari hemlar. Ekki er vitað til þess að umbrotsefnin eigi þátt í verkun citaloprams við þunglyndi.

Í tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu á hjartalínuritum hjá heilbrigðum einstaklingum var breytingin á QTc (Fridericia-leiðrétting) frá upphafi 7,5 (90% öryggisbil 5,9-9,1) msek við 20 mg dagskammt og 16,7 (90% öryggisbil 15,0-18,4) msek við 60 mg dagskammt (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 og 4.9).

5.2 Lyfjahvörf

Almennir eiginleikar virka efnisins

Frásog

Citalopram frásogast hratt eftir inntöku: hámarksþétni í plasma næst eftir að meðaltali um 4 (1-7) klst. Frásog er óháð fæðuinntöku. Aðgengi eftir inntöku er um 80%.

Dreifing

Dreifingarrúmmál er 12-17 l/kg. Próteinbinding citaloprams og umbrotsefna þess í plasma er innan við 80%.

Umbrot

Citalopram er umbrotið í desmethylcitalopram, didesmethylcitalopram, citalopram-N-oxíð og afamíneraða própíonsýru afleiðu. Própíonsýru afleiðan er lyfjafræðilega óvirk. Desmethylcitalopram, didesmethylcitalopram og citalopram-N-oxíð eru sértækir serótónín-endurupptökuhemlar, en þó veikari en upphaflega efnið.

In vivo rannsóknir hafa sýnt að plasmaþétni citaloprams og umbrotsefna þess er háð spartein/debrisoquin svipgerðinni og mephenytoin svipgerðinni. Þó er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammt einstaklingsbundið í samræmi við þessar svipgerðir.

Brotthvarf

Helmingunartími í plasma er u.þ.b. einn og hálfur sólarhringur. Úthreinsun úr plasma eftir altæka gjöf er u.þ.b. 0,3-0,4 l/mín. og úthreinsun úr plasma eftir inntöku er u.þ.b. 0,4 l/mín.

Citalopram er aðallega skilið út um lifur (85%) en einnig að hluta (15%) um nýru. 12-23% af gefnu magni af citaloprami eru skilin út óbreytt í þvagi. Úthreinsun um lifur er u.þ.b. 0,3 l/mín. og úthreinsun um nýru er 0,05-0,08 l/mín.

Jafnvægisþéttni næst eftir eina til tvær vikur. Sýnt hefur verið fram á línulegt samband á milli jafnvægisþéttni í plasma og þess skammts sem gefinn er. Við 40 mg skammt á dag næst meðalþéttni í plasma sem er u.þ.b. 300 nmól/l. Ekkert greinilegt samband hefur fundist á milli þéttni citaloprams í plasma og læknanði áhrifa eða aukaverkana.

Eiginleikar tengdir sjúklingum

Aldraðir (≥65 ára)

Sýnt hefur verið fram á lengri helmingunartíma og lækkað úthreinsunargildi vegna hægara umbrots hjá öldruðum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Brotthvarf citaloprams er hægara hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Helmingunartími citaloprams er u.þ.b. tvöfalt lengri og jafnvægisþéttni citaloprams við ákveðinn skammt u.þ.b. tvöfalt meiri en hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Lengri helmingunartími og svólítil aukning á útsetningu fyrir citaloprami hefur sést hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Brotthvarf citaloprams er hægara, án mikilvægra áhrifa á lyfjahvörf citaloprams.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Uppsöfnun fosfólípíða hefur sést í nokkrum líffærum eftir endurtekna gjöf hjá rottum. Áhrifin gengu til baka þegar gjöf var hætt. Uppsöfnun fosfólípíða hefur sést í langtíma rannsóknum hjá dýrum með mörgum katjóna-sýru- og lútsæknum lyfjum. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki ljós.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum hafa sýnt fram á frávik í beinagrind hjá afkvæmunum en ekki aukna tíðni fæðingargalla. Áhrifin geta tengst lyfjafræðilegri verkun eða verið afleiðing eiturverkunar á móður. Rannsóknir fyrir og eftir got hafa sýnt skerta lifun afkvæma á spenagjafar-tímabili. Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Dýrarannsóknir hafa sýnt að citalopram veldur minnkuðu frjósemis- og þungunarhlutfalli, fækkun á tilvikum hreiðrunar og óeðlilegum sáðfrumum við útsetningu sem er verulega umfram útsetningu hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:
mannitól
örkristallaður sellulósi
vatnsfrí kísilkvoða
magnésíum sterat

Filmuhúð:
hýprómellósi
makrógól 6000
títan tvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

PVC/PVDC/álþynnur: 5 ár.

HDPE töfluflát: 3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Citalopram STADA 10/20/40 mg töflur, pakkað í PVC/PVDC/álþynnur eru fáanlegar í pakkningum sem innihalda 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 og 100 töflur í öskju, 100 x 1 töflu í stakskammtþynnu.

HDPE töfluflát með LDPE öryggislöki sem innihalda 250, 500 töflur.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vibel
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

10 mg: IS/1/18/024/01
20 mg: IS/1/18/024/02
40 mg: IS/1/18/024/03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. febrúar 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

28. ágúst 2024.