

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Citalopram-Teva 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Citalopram-Teva 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Citalopram-Teva 40 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Citalopram-Teva 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 12,49 mg tsitalopraamvesinikbromiidi, mis vastab 10 mg tsitalopraamile.

Citalopram-Teva 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 24,98 mg tsitalopraamvesinikbromiidi, mis vastab 20 mg tsitalopraamile.

Citalopram-Teva 40 mg, õhukese polümeerikattega tabletid: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 49,96 mg tsitalopraamvesinikbromiidi, mis vastab 40 mg tsitalopraamile.

INN. *Citalopramum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Citalopram-Teva 10 mg: Üks tablett sisaldab 13,334 mg laktoosmonohüdraati.

Citalopram-Teva 20 mg: Üks tablett sisaldab 26,667 mg laktoosmonohüdraati.

Citalopram-Teva 40 mg: Üks tablett sisaldab 53,334 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Citalopram-Teva 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid:
Ümmargused valged tabletid, läbimõõduga 6 mm.

Citalopram-Teva 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid:
Ovaalsed valged tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon, läbimõõduga 8 mm.

Citalopram-Teva 40 mg, õhukese polümeerikattega tabletid:
Ovaalsed valged tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon, läbimõõduga 11 mm.

20 mg ja 40 mg tabletid: Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Depressioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Depressioonivastast toimet ei ole oodata varem kui vähemalt kaks nädalat pärast ravi algust. Ravi jätkatakse seni, kuni patsiendil ei ole sümptomeid esinenud 4...6 kuu jooksul. Tsitalopraamravi tuleb lõpetada aeglaselt, annust soovitatakse vähendada järk-järgult 1...2-nädalaste intervallidega.

Täiskasvanud

Tsitalopraami manustatakse suukaudselt annusena 20 mg üks kord ööpäevas.

Sõltuvalt konkreetse patsiendi ravivastusest võib annust suurendada maksimaalselt 40 mg-ni ööpäevas.

Lapsed ja kuni 18-aastased noorukid

Lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel ei soovitata tsitalopraami kasutada (vt lõik 4.4).

Eakad patsiendid (>65 eluaastat)

Eakatel patsientidel vähendatakse annust poole võrra soovitatavast annusest, so 10...20 mg ööpäevas. Eakatel on maksimaalne soovitatav annus 20 mg ööpäevas.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuste kohandamine vajalik. Ettevaatlik tuleb olla ravimi manustamisel raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiini kliirens alla 30 ml/min, vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Esimese kahe ravinädala jooksul on kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel soovitatavaks annuseks 10 mg ööpäevas. Sõltuvalt konkreetsetel patsiendil saadud ravivastusest võib annust suurendada kuni maksimaalselt 20 mg-ni ööpäevas. Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik. Eriti kehtib see annuse suurendamisel (vt lõik 5.2).

Madala CYP2C19 aktiivsusega patsiendid ehk aeglased metaboliseerijad

Teadaolevalt aeglase CYP2C19 metabolismiga patsientidel on esimese kahe ravinädala jooksul soovitatav algannus 10 mg ööpäevas. Sõltuvalt konkreetse patsiendi ravivastusest võib annust suurendada maksimaalselt 20 mg-ni ööpäevas (vt lõik 5.2).

Ravi lõpetamisel täheldatud ärajätunähud

Äkilist ravi lõpetamist tuleb vältida. Tsitalopraamravi tuleb lõpetada annust järk-järgult 1...2-nädalaste intervallidega vähendades, et ära hoida võimalike ärajätunähtude teket (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui annuse vähendamise tingitud ärajätusümptomid muutuvad ravi lõpetamisel patsiendile talumatuks, võib kaaluda ravimi manustamise jätkamist eelnevalt väljakirjutatud annuses. Seejärel võib arst annuse vähendamist jätkata, kuid siis juba väiksemate astmete kaupa.

Manustamisviis

Tsitalopraami manustatakse üks kord ööpäevas suukaudselt kas hommikul või õhtul. Tablette võib võtta koos söögiga või ilma, kuid alati koos vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus tsitalopraami või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- MAO inhibiitorid (monoamiini oksüdaasi inhibiitorid).

Mõnel juhul meenutasid ilmnenu sümptomid serotoniinisündroomi.

Tsitalopraami ei tohi kasutada patsientidel, kes saavad ravi monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAO inhibiitorid), sh selegiilin annuses rohkem kui 10 mg ööpäevas.

Tsitalopraami ei tohi manustada 14 päeva jooksul pärast ravi lõppu pöördumatu toimega MAO inhibiitoritega ning pöörduva toimega MAO inhibiitorite (RIMA) kasutamise järgselt sellise aja jooksul, mis on toodud vastava RIMA ravimi omaduste kokkuvõttes. MAO inhibiitoreid ei tohi manustada 7 päeva jooksul pärast tsitalopraamravi lõppu (vt lõik 4.5).

- Tsitalopraami kasutamine kombinatsioonis linesoliidiga on vastunäidustatud, välja arvatud juhul kui on võimalus patsiendi hoolikaks jälgimiseks ja vererõhu monitooringuks (vt lõik 4.5).
- Tsitalopraam on vastunäidustatud patsientidele, kellel on teadaolevalt pikenenud QT-intervall või kaasasündinud pika QT-intervalli sündroom.
- Tsitalopraami kasutamine koos teiste teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Eakate, neeru- ja maksafunktsiooni häirega patsientide ravi, vt lõik 4.2.

Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel

Antidepressante ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite ravimisel. Kliinilistes uuringutes esines antidepressantidega ravitud lastel ning noorukitel platseebogrupiga võrreldes rohkem suitsidaalset käitumist (enesetapukatseid ja suitsiidimõtteid) ja vaenulikkust (peamiselt vägivaldsust, vastanduvat käitumist ja viha). Kui kliiniline seisund siiski nõuab ravi alustamist, tuleb patsienti suitsidaalse käitumise sümptomite tekke osas hoolikalt jälgida.

Lisaks ei ole küllaldaselt ohutusalast teavet ravimi kasutamise pikaajalise mõju kohta laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ja kognitiivsele ning käitumuslikule arengule.

Paradoksaalne ärevus

Mõnedel paanikahäirega patsientidel võivad ärevuse sümptomid antidepressantravi alustamisel tugevneda. See paradoksaalne reaktsioon taandub tavaliselt esimese kahe ravinädala jooksul. Võimaliku paradoksaalse ärevust põhjustava kõrvaltoime esinemise vähendamiseks on soovitatav kasutada väikest algannust (vt lõik 4.2).

Hüponatreemia

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite kasutamisel on harva kirjeldatud hüponatreemiat, mis on arvatavasti tingitud antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomist (SIADH) ja mis on ravi katkestamisel pöörduv. Riskigruppi näivad kuuluvat eeskätt eakad naispatsiendid.

Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine

Depressioon on seotud suitsiidimõtete, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud ohuga, mis püsib kuni remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmnedes esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suurenedes.

Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esinevad suitsiidimõtted enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõteteks või –katseks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platseebo-kontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste patsientide suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga.

Ravikuuriga peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide, põhjalik järelvalve, seda eriti ravi alguses ja annuse muutmise järel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise halvenemise (kaasa arvatud uute sümptomite teke), suitsiidimõtete/suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda sellistel juhtudel koheselt arsti poole.

Akatiisia/psühhomotoorne rahutus

Nii selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI) kui selektiivsete noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite (SNRI) kasutamist on seostatud akatiisia tekkega, mida iseloomustab suhteliselt ebameeldiv või häiriv rahutus ja liikumisvajadus, millega kaasneb sageli võimetus rahulikult seista või istuda. Kõige tõenäolisemalt tekib see paari esimese ravinädala jooksul. Kui patsiendil tekivad nimetatud sümptomid, võib annuse suurendamine osutada kahjulikuks.

Mania

Maniakaal-depressiivse psühhooisiga patsientidel võib toimuda nihe maniakaalse faasi suunas; mania sümptomite tekkimisel tuleb tsitalopraam ära jätta.

Krambihood

Antidepressantide kasutamisega võivad kaasned krambihood. Kui patsiendil tekivad krambihood, tuleb tsitalopraamravi katkestada. Tsitalopraami kasutamist tuleb vältida ebastabiilse epilepsiaga patsientidel. Raviga korrigeeritud epilepsiaga patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Krambihoogude sagenemisel tuleb tsitalopraami kasutamine katkestada.

Diabeet

Diabeediga patsientidel võib ravi SSRI-ga mõjutada glükeemilist kontrolli. Vajalikuks võib osutada insuliini ja/või suukaudsete diabeediravimite annuste kohandamine.

Serotoniinisündroom

SSRI-sid kasutataval patsientidel on harva täheldatud serotoniinisündroomi. Nimetatud seisundi kujunemisele võib viidata kindlate sümptomite (nt agiteeritus, treemor, müokloonus ja hüpertermia) samaaegne esinemine. Sellisel juhul tuleb tsitalopraamravi koheselt katkestada ning alustada sümptomaatilise raviga.

Serotoninergilised ravimid

Tsitalopraami ei tohi kasutada koos serotoninergilise toimega ravimitega, nagu sumatriptaan või teised triptaanid, tramadool, oksitriptaan ja trüptofaan.

Verejooksud

Seoses SSRI-raviga on täheldatud veritsusaja pikenemist ja/või veritsushäireid, nagu ekhümoosi, günekoloogilisi ja seedetrakti verejookse ning teisi naha või limaskestade verejookse (vt lõik 4.8). SSRI määramisel tuleb olla ettevaatlik ja seda eelkõige siis kui patsiendid kasutavad samaaegselt teadaolevalt trombotsüütide funktsiooni mõjutavaid ravimeid või muid aineid, mis võivad suurendada verejooksu tekkeohtu ning kui patsiendil on varem esinenud veritsushäireid (vt lõik 4.5).

Elekter-krampravi

SSRI-de ja elekter-krampravi samaaegset rakendamist puudutav kliiniline kogemus on piiratud ja seetõttu on nende samaaegsel kasutamisel vajalik ettevaatus.

Liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*)

Kõrvaltoimeid võib sagedamini esineda tsitalopraami ja liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide samaaegsel kasutamisel. Seetõttu ei tohi tsitalopraami ja liht-naistepuna sisaldavaid preparaate koos kasutada (vt lõik 4.5).

Ravi lõpetamisel esinevad ärajätunähud

Ravi lõpetamisel esinevad sageli ärajätunähud ja seda eelkõige siis, kui ravi lõpetati järsult (vt lõik 4.8). Korduvhaigestumise ennetamise kliinilises uuringus tsitalopraamiga täheldati kõrvaltoimeid pärast aktiivravi lõpetamist 40% patsientidest, võrreldes 20%-ga tsitalopraamravi jätkavatel patsientidel.

Ärajätunähtude oht võib sõltuda erinevatest teguritest, sh ravi kestusest, annuse suurusest ning annuse vähendamise kiirusest. Kõige sagedamini täheldatud reaktsioonideks on pearinglus, sensoorsed häired (sh paresteesia), unehäired (sh unetus ja pingelised unenäod), agiteeritus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor, segasus, higistamine, peavalu, kõhulahtisus, palpitatsioonid, emotsionaalne

ebastabiilsus, ärrituvus ja nägemishäired. Üldiselt on need sümptomid kerge kuni mõõduka raskusastmega, kuid mõnedel patsientidel võivad need osutuda raskekujulisteks.

Nimetatud sümptomid tekivad tavaliselt paari esimese päeva jooksul pärast ravi ärajätmist, kuid väga harva on neid täheldatud ka patsientidel, kes on oma annuse kogemata vahele jättnud.

Üldiselt kaovad need sümptomid iseenesest ning taanduvad tavaliselt 2 nädala jooksul, kuigi mõnedel isikutel võivad need püsida ka kauem (2...3 kuud või rohkem). Seetõttu soovitatakse ravi lõpetamisel mõne nädala või kuu jooksul tsitalopraami annust vastavalt patsiendi seisundile järk-järgult vähendada (vt lõik 4.2).

Psühhoos

Depressiooniepisoodidega psühhootilistel patsientidel võib ravi süvendada psühhoosi sümptomeid.

QT-intervalli pikenemine

On leitud, et tsitalopraam põhjustab annusest sõltuvat QT-intervalli pikenemist. Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud QT-intervalli pikenemise juhtudest ja ventrikulaarsest arütmias, sh *torsade de pointes*-st, peamiselt naissoost, hüpokaleemiaga või olemasoleva QT-intervalli pikenemisega või mõne muu südamehaigusega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 ja 5.1).

Väljendunud bradükardiaga patsientidel on soovitatav ettevaatus; samuti patsientidel, kellel on hiljuti olnud äge müokardiinfarkt või kellel esineb dekompenseeritud südamepuudulikkus.

Elektrolüütide häired, nt hüpokaleemia ja hüpomagneseemia suurendavad riski maliigsete arütmiate tekkeks; need peavad olema korrigeeritud enne tsitalopraamravi alustamist.

Kui patsient saab ravi stabiilse südamehaiguse tõttu, tuleb enne ravi alustamist kaaluda EKG uuringu hindamist.

Kui tsitalopraamravi ajal esineb südame rütmihäire nähtusid, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja teostada EKG uuring.

Suletudnurga glaukoom

SSRI-d, sh tsitalopraam võivad toimida pupilli suurusele ja põhjustada müdriaasi. See müdriaasi põhjustav toime võib kitsendada silma nurka, mille tagajärjel tõuseb silmasisene rõhk ja kujuneb suletudnurga glaukoom, seda eeskätt eelsoodumusega patsientidel. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on suletudnurga glaukoom või glaukoom anamneesis.

Abiained

Need tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Patsiendid, kellel esineb harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Farmakodünaamilisel tasandil on täheldatud vaid üksikuid dokumenteeritud serotoniinisündroomi juhtusid tsitalopraami ning moklobemiidi ja buspirooni koosmanustamisel.

Koosmanustamine vastunäidustatud

MAO inhibiitorid

Tsitalopraami ja MAO inhibiitorite samaaegne kasutamine võib esile kutsuda raskeid kõrvaltoimeid, sh serotoniinisündroomi (vt lõik 4.3).

Patsientidel, kes on saanud samaaegset ravi selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitori (SSRI) ja monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoriga sh pöördumatu toimega MAO inhibiitori selegiliini ja pöörduva toimega MAO inhibiitorite linesoliidi ja moklobemiidiga ning patsientidel, kes äsja lõpetasid

SSRI-ravi ning alustasid ravi MAO inhibiitoriga, on esinenud tõsiseid ning vahel ka surmaga lõppenud reaktsioone.

Mõnedel juhtudel on kirjeldatud serotoniinisündroomile iseloomulikke sümptomeid. MAO inhibiitori ja teiste toimeainete vahelised koostoimed võivad avalduda järgmiste sümptomitena: agiteeritus, treemor ja hüpertermia.

QT-intervalli pikenemine

Tsitalopraami ja teiste QT-intervalli pikendavate ravimite vastastikuse farmakokineetika ja farmakodünaamika kohta ei ole uuringuid läbi viidud. Ei saa välistada, et need ravimid ja tsitalopraam tugevdavad üksteise toimet. Seetõttu on vastunäidustatud tsitalopraami manustamine koos ravimitega, mis pikendavad QT-intervalli, nt Ia ja III klassi antiarütmikumid, antipsühhootikumid (nt fenotiasiini derivaadid, pimosiid, haloperidool), tritsüklilised antidepressandid, teatud mikroobidevastased ained (nt sparfloksatsiin, moksifloksatsiin, i.v. erütromütsiin, pentamidiin, malaariavastased ravimid, eeskätt halofantriin), teatud antihistamiinikumid (astemisool, misolastiin).

Pimosiid

Pimosiidi 2 mg üksikannuse manustamine isikutele, keda raviti ratseemilise tsitalopraamiga 40 mg ööpäevas 11 päeva vältel, põhjustas pimosiidi AUC ja C_{max} suurenemise, seda mitte pidevalt uuringu jooksul. Pimosiidi ja tsitalopraami koosmanustades suurenes põhiliselt QTc intervall ligikaudu 10 msek. Kuna koostoimed ilmsesid juba pimosiidi väikeste annuste kasutamisel, siis on tsitalopraami ja pimosiidi koosmanustamine vastunäidustatud.

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid

Selegiliin (selektiivne MAO-B inhibiitor)

Farmakokineetilise / farmakodünaamilise koostoime uuringus samaaegselt manustatud tsitalopraami (20 mg ööpäevas) ja selegiliiniga (10 mg ööpäevas) (selektiivne MAO-B inhibiitor) ei ilmnunud kliiniliselt olulisi koostoimeid. Samaaegne tsitalopraami ja selegiliini (rohkem kui 10 mg ööpäevas) kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Serotoninergilised ravimid

Liitium ja trüptofaan

Tsitalopraami ja liitiumi koosmanustamise kliinilistes uuringutes ei ole farmakodünaamilisi koostoimeid täheldatud. Ent selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite manustamisel koos liitiumi või trüptofaaniga võib viimaste toime tugevneda; seetõttu peab nende ravimite samaaegsel kasutamisel olema ettevaatlik. Jätkata tuleb rutiinsete liitiumi tasemete kontrolliga nagu tavaliselt.

Manustamine koos serotoninergiliste ravimitega (nt tramadool, sumatriptaani) võib põhjustada 5-HT-ga seotud toimete tugevnemist. Kuni täiendava informatsiooni saamiseni ei ole tsitalopraami ja 5-HT (serotoniini) agonistide (nt sumatriptaani ja teiste triptaanide) samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Naistepunaürt

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite ja liht-naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate ravimtaimepreparaatide kooskasutamisel võivad tekkida farmakodünaamilised koostoimed, mille tulemusena suureneb kõrvaltoimete esinemissagedus (vt lõik 4.4).

Hemorraagia

Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kes saavad samaaegset ravi antikoagulantidega, trombotsüütide funktsiooni mõjutavate ravimitega, nt mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d), atsetüülsalitsüülhappe, dipüridamooli ning tiklopidiini või teiste verejooksu tekkeohtu suurendada võivate ravimitega (nt atüüpilised antipsühhootikumid) (vt lõik 4.4).

Elekter-krampravi

Elekter-krampravi ja tsitalopraami samaaegse kasutamise riskide või kasu kohta ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud (vt lõik 4.4).

Alkohol

Tsitalopraami ja alkoholi samaaegsel kasutamisel ei ole farmakodünaamilisi ega farmakokineetilisi koostoimeid esinenud. Siiski ei soovitata tsitalopraami ja alkoholi koos tarvitada.

Hüpokaleemiat/hüpomagneseemiat põhjustavad ravimid

Ettevaatlik tuleb olla hüpokaleemiat/hüpomagneseemiat põhjustavate ravimite samaaegse manustamisega, kuna need seisundid suurendavad riski maliigsete arütmiate tekkeks (vt lõik 4.4).

Krambiläve alandavad ravimid

SSRI-d võivad alandada krambiläve. Ettevaatlik tuleks olla, kui samaaegselt kasutatakse teisi ravimeid, mis võivad krambiläve alandada (nt antidepressandid (SSRI-d), neuroleptikumid (butürofenoonid, tioksanteenid), meflokiin, bupropioon ja tramadool).

Farmakokineetilised koostoimed

Tsitalopraami biotransformatsioon demetüültsitalopraamiks toimub tsütokroom P450 süsteemi isoensüümide CYP2C19 (ligikaudu 38%), CYP3A4 (ligikaudu 31%) ja CYP2D6 (ligikaudu 31%) vahendusel. Asjaolu, et tsitalopraam metaboliseerub rohkem kui ühe CYP isoensüümi vahendusel, tähendab, et ravimi biotransformatsiooni inhibeerimine on vähem tõenäoline, kuna ühe ensüümi inhibeerimise kompenseerivad teised ensüümid. Seega on kliinilises praktikas väga vähe tõenäoline, et tsitalopraami manustamisel koos teiste ravimitega võiks esineda farmakokineetilisi ravimite koostoimeid.

Toit

Puuduvad teated, mille alusel toit võiks mõjutada tsitalopraami imendumist ja teisi farmakokineetilisi omadusi.

Teiste ravimite toime tsitalopraami farmakokineetikale

Ketokonasooli (tugev CYP3A4 inhibiitor) samaaegne manustamine ei muutnud tsitalopraami farmakokineetikat.

Farmakokineetilise koostoime uuringus ei ilmnenud liitiumil ja tsitalopraamil farmakokineetilisi koostoimeid (vt ka eespool).

Tsimetidiin

Tsimetidiin, mis on tuntud ensüümide inhibiitor, põhjustas tsitalopraami keskmise tasakaaluseisundi taseme kergelt tõusu. Tsitalopraami ja tsimetidiini kombinatsiooni manustamisel on seetõttu soovitatav ettevaatus.

Estsitalopraami (tsitalopraami aktiivne enantiomeer) manustamine koos 30 mg omeprasooliga (CYP2C19 inhibiitor) üks kord ööpäevas viis estsitalopraami plasmakontsentratsiooni mõõduka (ligikaudu 50%) suurenemiseni.

Seega peab olema ettevaatlik kasutamisel koos CYP2C19 inhibiitoritega (nt omeprasool, esomeprasool, fluvoksamiin, lansoprasool ja tiklopidiin) või tsimetidiiniga. Võimalik, et annust tuleb kohandada.

Metoprolol

Ettevaatus on soovitatav tsitalopraami manustamisel koos kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mille metabolism toimub peamiselt sama ensüümi vahendusel (nt flekainiid, propafenoon ja metoprolol (kui seda kasutatakse südamepuudulikkuse puhul) või mõningate KNS toimivate ravimitega, mille metabolism toimub peamiselt CYP2D6 vahendusel (nt antidepressandid nagu desipramiin, klomipramiin ja nortriptüliin või antipsühhootikumid nagu risperidoon, tiordasiin ja haloperidool). Võimalik, et annust tuleb kohandada. Ravimi samaaegsel manustamisel koos metoprolooliga suurenes kaks korda metoprolooli sisaldust plasmas, kuid metoprolooli toime vererõhule ja südamerütmile ei tugevnenud statistiliselt olulisel määral.

Tsitalopraami toime teistele ravimitele

Tsitalopraami ja metoprolooli (CYP2D6 substraat) samaaegse manustamise farmakokineetilise / farmakodünaamilise koostoime uuring näitas metoprolooli plasmakontsentratsiooni kahekordset suurenemist, samas puudus tervetel vabatahtlikel metoprolooli vererõhule ja pulsisagedusele avaldatava toime statistiliselt oluline tugevnemine.

Tsitalopraam ja demetüültsitalopraam on tähtsusetud CYP2C9, CYP2E1 ja CYP3A4 inhibiitorid ning nõrgad CYP1A2, CYP2C19 ja CYP2D6 inhibiitorid võrreldes teiste selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega, millel on märkimisväärne inhibeeriv toime.

Levomepromasiin, digoksiin, karbamasepiin

Seetõttu ei täheldatud farmakokineetika muutusi või täheldati väga minimaalseid kliiniliselt ebaolulisi muutusi, kui tsitalopraami manustati koos CYP1A2 (klosapiin ja teofülliin), CYP2C9 (varfariin), CYP2C19 (imipramiin ja mefenütoiin), CYP2D6 (sparteiin, imipramiin, amitriptülin, risperidoon) ja CYP3A4 (varfariin, karbamasepiin ja triasolaam) substraatidega.

Farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud ei tsitalopraami ja levomepromasiini ega digoksiini vahel, mis tähendab, et tsitalopraam ei indutseeri ega inhibeeri P-glükoproteiini.

Desipramiin, imipramiin

Farmakokineetilises uuringus tsitalopraami ega imipramiini tase ei muutunud, kuid tõsis imipramiini peamise metaboliidi desipramiini tase. Desipramiini ja tsitalopraami kooskasutamisel on täheldatud desipramiini plasmakontsentratsiooni tõusu. Vajalikuks võib osutada desipramiini annuse vähendamisele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Avaldatud andmed kasutamisest rasedatel naistel (rohkem kui 2500 eksponeeritud rasedust) viitavad malformatiivse loote/vastsündinu toksilisuse puudumisele. Tsitalopraami ei tohi siiski raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on selgelt hädavajalik ning ainult pärast hoolikat kasu/riski vahekorra kaalumist.

Kui ema jätkab tsitalopraami kasutamist ka raseduse hilisemas staadiumis, eriti kolmandal trimestril, tuleb vastsündinuid jälgida. Raseduse ajal tuleb vältida ravimi kasutamise äkilist lõpetamist.

Kui ema kasutas raseduse hilisemas staadiumis SSRI-d/SNRI-d, võivad vastsündinutel ilmnedä järgnevad sümptomid: respiratoorne distress, tsüanoos, apnoe, krambihood, ebastabiilne kehatemperatuur, toitmisraskused, oksendamine, hüpoglükeemia, hüpertoonia, hüpotoonia, hüperrefleksia, treemor, närvilisus, ärrituvus, letargia, pidev nutmine, somnolentsus ja uinumisraskused. Tegemist võib olla nii serotoninergiliste toimete kui ärajätunähtudega. Enamikel juhtudel algasid komplikatsioonid vahetult või varsti (vähem kui 24 tunni jooksul) pärast sünnitust.

Epidemioloogilised andmed viitavad sellele, et SSRI-de kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse hilises staadiumis, võib põhjustada vastsündinu püsivat pulmonaalset hüpertensiooni (PPHN). Täheldatud risk oli 5 juhtu 1000 raseduse kohta. Üldpopulatsioonis esineb 1 kuni 2 PPHN juhtu 1000 raseduse kohta.

Imetamine

Tsitalopraam eritub rinnapiima. On arvestatud, et rinnapiimatoidul lapseni jõudev annus moodustab ligikaudu 5% ema ööpäevasest annusest (mg/kg baasil). Imikutel ei ole või on täheldatud vaid minimaalseid toimeid. Ent olemasolevad andmed ei ole piisavad, et hinnata ohtu lapsele. Soovitav on ettevaatus.

Fertiilsus

Meeste fertiilsus

Andmed loomkatsetest on näidanud, et tsitalopraam võib mõjutada sperma kvaliteeti (vt lõik 5.3). Teated juhtudest inimestel mõnede SSRI-dega on näidanud, et mõju sperma kvaliteedile on pöörduv. Mõju inimese fertiilsusele ei ole siiani täheldatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tsitalopraamil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Psühhoaktiivsed ravimid võivad vähendada otsustusvõimet ja reaktsioonikiirust ohtlikes olukordades. Patsiente tuleb nendest toimetest informeerida ja hoiatada, et nende võime autot juhtida või masinatega töötada võib olla häiritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Tsitalopraami kõrvaltoimed on üldiselt kerged ja mööduvad. Kõige rohkem väljenduvad need ravi esimestel nädalatel ning depressiivse seisundi taandumisel need tavaliselt nõrgenevad. Kõrvaltoimed on esitatud vastavalt MedDRA eelisterminitele.

Järgmiste kõrvaltoimete puhul avastati sõltuvus annusest: suurenenud higistamine, suukuivus, unetus, somnolentsus, kõhulahtisus, iiveldus ja väsimus.

Tabelis on toodud selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite ja/või tsitalopraamiga seotud kõrvaltoimed, mida täheldati $\geq 1\%$ platseebokontrolliga topeltpimeuuringutes osalenud patsientidest või turuletulekujärgsel perioodil. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $\leq 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Nohu
Vere ja lümfisüsteemi häired	Teadmata	Trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	Teadmata	ADH ebapiisav sekretsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu vähenemine, kehakaalu vähenemine
	Aeg-ajalt	Söögiisu suurenemine, kehakaalu suurenemine, isutus
	Harv	Hüponatreemia
	Teadmata	Hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired	Sage	Agiteeritus, libiido langus, ärevus, närvilisus, segasusseisund, orgasmihäired (naistel), ebatavalised unenäod, apaatia
	Aeg-ajalt	Agressiivsus, depersonalisatsioon, hallutsinatsioonid, mania, eufooria
	Teadmata	Paanikahoog, bruksism, rahutus, suitsiidimõtted, suitsidaalne käitumine ¹
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Unetus, unetus, peavalu
	Sage	Treemor, paresteesia, peeringlus, tähelepanuhäire
	Aeg-ajalt	Minestus
	Harv	<i>Grand mal</i> krambid, düskinesia, maitsetundlikkuse häired
	Teadmata	Krambid, serotoniinisündroom, ekstrapüramidaalne häire, akatiisia, liigutushäire
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Müdüriaas
	Teadmata	Nägemishäire
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Tinnitus

Südame häired	Väga sage	Palpitatsioonid
	Aeg-ajalt	Bradükardia, tahhükardia
	Teadmata	QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil, ventrikulaarne arütmia, sh <i>torsade de pointes</i>
Vaskulaarsed häired	Harv	Verejooks
	Teadmata	Ortostaatiline hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Haigutamine
	Aeg-ajalt	Kõhimine
	Teadmata	Ninaverejooks
Seedetrakti häired	Väga sage	Suukuivus, iiveldus
	Sage	Kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus, düspepsia, kõhuvalu, flatulents, suurenenud süljeeritus
	Teadmata	Seedetrakti verejooks (sh pärasoole verejooks)
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Hepatiit
	Teadmata	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Suurenenud higistamine
	Sage	Kihelus
	Aeg-ajalt	Urtikaaria, alopeetsia, lööve, purpur, valgustundlikkusreaktsioon
	Teadmata	Ekhümoos, angioödeem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihaskoe valu, liigesevalu
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Urineerimishäired
	Aeg-ajalt	Kusepeetus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Impotentsus, ejakulatsioonihäire, ejakulatsiooni puudumine
	Aeg-ajalt	Naised: menorraagia
	Teadmata	Naised: metrorraagia Mehed: priapism, galaktorröa
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Asteenia
	Sage	Kurnatus
	Aeg-ajalt	Tursed
	Harv	Pürektsia

¹ Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest on teatatud tsitalopraamravi ajal või peagi pärast ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Luumurrud

Epidemioloogilised uuringud, mis viidi läbi peamiselt 50-aastastel ja vanematel patsientidel, näitasid luumurru riski suurenemist SSRI- või tritsükliliste antidepressantidega ravi saavatel patsientidel. Riski aluseks olev toimetehhanism on teadmata.

QT-intervalli pikenemine

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud QT-intervalli pikenemise ja ventrikulaarse arütmia, sh *torsade de pointes*'i juhtudest, eelkõige naissoost, hüpokaleemilistel või olemasoleva QT-intervalli pikenemise/muude südamehaigustega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ja 5.1).

SSRI ravi ärajätmisel täheldatud ärajätunähud

Tsitalopraam-ravi lõpetamisel esinevad sageli ärajätunähud ja seda eelkõige siis, kui ravi lõpetati järsult. Kõige sagedamini on täheldatud peeringlust, sensoorseid häireid (sh paresteesiat), unehäireid (sh unetust ja pingelisi unenägusid), agiteeritust või ärevust, iiveldust ja/või oksendamist, treemorit, segasust, liigset higistamist, peavalu, kõhulahtisust, palpitatsioone, emotsionaalset ebastabiilsust, ärrituvust ja nägemishäireid. Need sümptomid on üldjuhul kerged kuni mõõdukad ja taanduvad iseeneslikult, kuid mõnel patsiendil võivad need olla ka raskekujulised ja/või kauapüsivad. Seetõttu, kui tsitalopraamravi ei ole enam vajalik, soovitatatakse see lõpetada annust järk-järgult vähendades (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

4.9 Üleannustamine

Toksilisus

Tsitalopraami üleannustamise kohta on kliinilisi andmeid vähe ja paljudel juhtudel on tegemist teiste ravimite/alkoholi samaaegse üleannustamisega. Kirjeldatud on küll surmaga lõppenud tsitalopraami üleannustamise juhtusid, kuid enamasti on olnud tegemist teiste ravimite samaaegse üleannustamisega.

Sümptomid

Tsitalopraami üleannustamise korral kirjeldatud sümptomid on järgmised: krambid, tahhükardia, somnolentsus, QT-intervalli pikenemine, kooma, oksendamine, treemor, hüpotensioon, südameseiskus, iiveldus, serotoniinisündroom, agiteeritus, bradükardia, pearinglus, Hisi kimbu sääre blokaad, QRS-kompleksi laienemine, hüpertensioon, müdriaas, *torsade de pointes*, stuupor, higistamine, tsüanoos, hüperventilatsioon ning kodade ja vatsakeste arütmia.

Ravi

Spetsiifilist antidooti tsitalopraamile ei ole. Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Kaaluda tuleb aktiivsöö ja osmootse toimega lahtisti (nt naatriumsulfaat) manustamist ning mao tühjendamist. Kui teadvus on häiritud, tuleb patsient intubeerida. Tuleb jälgida elutähtsaid näitajaid.

EKG monitooring on soovitatav juhul kui üleannustamisega patsiendil on südame paispuudulikkus/bradüarütmia; patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis pikendavad QT-intervalli; patsientidel, kelle ainevahetus on muutunud, nt maksakahjustuse korral.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antidepressandid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid.
ATC-kood: N06AB04.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Tsitalopraami 5-HT tagasihaaret inhibeeriva toime suhtes ei kujune pikaajalise ravi kestel välja tolerantsust.

Antidepressiivne toime on tõenäoliselt seotud spetsiifilise serotoniini tagasihaaret inhibeeriva toimega aju neuronites.

Tsitalopraam praktiliselt ei mõjuta noradrenaliini, dopamiini ja gamma-aminovõihappe neuronaalset tagasihaaret. Tsitalopraami afiinsus kolinergiliste, histaminergiliste ja mitmete adrenergiliste, serotoninergiliste ning dopaminergiliste retseptorite suhtes on minimaalne või puudub hoopis.

Tsitalopraam on kahetsükliline isobensofuraani derivaat, mis ei ole keemiliselt sarnane tritsükliliste ega tetratsükliliste antidepressantidega või teiste saadaolevate antidepressantidega. Tsitalopraami peamised metaboliidid on samuti selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, kuigi vähemaktiivsed. Ei ole täheldatud, et metaboliidid osaleksid tsitalopraami üldise antidepressiivse toime kujunemises.

Topeltpimedas platseebokontrolliga EKG uuringus tervetel isikutel oli QTc (Fridericia korrigeeritud) muutus ravieelsega võrreldes 7,5 millisek (90% UI 5,9...9,1) 20 mg-se ööpäevase annuse puhul ja 16,7 millisek (90% UI 15,0...18,4) 60 mg-se ööpäevase annuse puhul (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Toimeaine üldine iseloomustus

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub tsitalopraam kiiresti: maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse keskmiselt 4 (1...7) tunni jooksul. Imendumine ei sõltu toidu tarvitamisest. Suukaudsel manustamisel on biosaadavus ligikaudu 80%.

Jaotumine

Näiv jaotusruumala on 12...17 l/kg. Tsitalopraami ja tema metaboliitide seonduvus plasmavalkudega on alla 80%.

Biotransformatsioon

Tsitalopraam metaboliseeritakse demetüültsitalopraamiks, didemetüültsitalopraamiks, tsitalopraam-N-oksiidiks ja deamiinitud propioonhappe derivaadiks. Propioonhappe derivaat ei ole farmakoloogiliselt aktiivne. Demetüültsitalopraam, didemetüültsitalopraam ja tsitalopraam-N-oksiid on selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, kuid nõrgema toimega kui lähteaine.

Tsitalopraam metaboliseerub peamiselt CYP2C19 ensüümide vahendusel (ligikaudu 38%) ja vähemal määral CYP3A4 (ligikaudu 31%) ja CYP2D6 (ligikaudu 31%) vahendusel. Tsitalopraam ja demetüültsitalopraam on CYP1A2, CYP2C19 ja CYP2D6 nõrgad inhibiitorid. Fakt, et tsitalopraami metabolismis osaleb rohkem kui üks CYP ensüüm, tähendab, et ravimi biotransformatsiooni inhibeerimine on vähem tõenäoline, kuna ühe ensüümi inhibeerimise võib kompenseerida teine ensüüm.

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 1,5 ööpäeva. Süsteemsel manustamisel on plasmakliirens ligikaudu 0,3...0,4 l/min ning suukaudsel manustamisel ligikaudu 0,4 l/min. Tsitalopraam elimineeritakse peamiselt maksa (85%), kuid osaliselt ka neerude (15%) kaudu. Manustatud tsitalopraamist viiakse 12...23% organismist välja muutumatul kujul neerude kaudu. Maksakliirens on ligikaudu 0,3 l/min ning neerukliirens 0,05...0,08 l/min. Püsikontsentratsioon saavutatakse 1...2 nädala järel. On näidatud, et püsikontsentratsiooni ning manustatud annuse vahel on lineaarne seos. Kui ravimit manustatakse annuses 40 mg ööpäevas, on saavutatav keskmine plasmakontsentratsioon ligikaudu 300 nmol/l. Ei ole selget seost tsitalopraami plasmakontsentratsiooni ning ravivastuse või kõrvaltoimete ilmnemise vahel.

Patsiendispetsiifilised näitajad

Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)

On näidatud, et aeglustunud metabolismi tõttu on eakatel patsientidel ravimi poolväärtusaeg pikem ja erinevate kliirensite väärtused väiksemad.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel elimineerub tsitalopraam aeglasemalt. Tsitalopraami plasma poolväärtusaeg on neil ligikaudu 2 korda pikem ning püsikontsentratsioon ligikaudu 2 korda kõrgem kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on tsitalopraami puhul täheldatud pikemat poolväärtusaega ja plasmakontsentratsiooni vähest suurenemist. Tsitalopraami eliminatsioon toimub aeglasemalt, kuid see ei mõjuta oluliselt ravimi farmakokineetikat. Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel.

Polümorfism

CYP2C19 aeglastel metaboliseerijatel on täheldatud estsitalopraami kaks korda suuremaid kontsentratsioone võrreldes kiirete metaboliseerijatega. Olulisi muutusi ekspositsioonis ei täheldatud aeglastel metaboliseerijatel CYP2D6 suhtes (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ning kartsinogeensuse konventsionaalsed prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel täheldati mitmete organite fosfolipidoosi. See toime on ravi lõpetamisel pöörduv. Fosfolipiidide kogunemist on pikaajalistes loomkatsetes täheldatud seoses paljude katioon-amfifiilsete ravimitega. Selle toime kliiniline tähtsus ei ole teada.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel täheldati järglastel skeletianomaaliaid, kuid väärarendite esinemissagedus ei suurenenud. See toime võib olla seotud ravimi farmakoloogilise toimega või olla emasloomale toksilise toime kaudne efekt. Peri- ja postnataalsed uuringud näitasid järglaste elulemuse vähenemist imetamisperioodil. Potentsiaalne oht inimestele ei ole teada.

Andmed loomkatsetest on näidanud, et tsitalopraam kutsub esile fertiilsusindeksi ja rasedusindeksi vähenemist, implantatsiooni arvu vähenemist ja ebanormaalselt spermat ekspositsiooni juures, mis ületab tugevalt ekspositsiooni inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Kopovidoon

Kroskarmelloosnaatrium (E466)

Glütserool (E422)

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat (E470b)

Maisitärklis

Mikrokristalliline tselluloos (E460i)

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)

Mikrokristalliline tselluloos (E460i)

Makrogoolstearaat 40 (E431)

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Citalopram-Teva 10 mg, 20 mg ja 40 mg tabletid on pakendatud PVC/PVDC/alumiinium-blisterpakenditesse.

Pakendi suurused:

10 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 või 100 tabletti.

Üksikannuse blisterpakendis on 50 x 1 tabletti.

20 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 või 120 tabletti.

Üksikannuse blisterpakendis on 50 x 1 tabletti.

40 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 või 120 tabletti.
Üksikannuse blisterpakendis on 50 x 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Citalopram-Teva 10 mg: 513006
Citalopram-Teva 20 mg: 512806
Citalopram-Teva 40 mg: 512906

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2006
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2014