

 17. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Citalopram ”Jubilant”, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 28761

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Citalopram ”Jubilant”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Citalopram ”Jubilant” 10 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 10 mg citalopram (som 12,490 mg citalopramhydrobromid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: laktosemonohydrat. Hver tablet indeholder 12 mg laktosemonohydrat.

Citalopram ”Jubilant” 20 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 20 mg citalopram (som 24,980 mg citalopramhydrobromid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: laktosemonohydrat. Hver tablet indeholder 24 mg laktosemonohydrat.

Citalopram ”Jubilant” 30 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 30 mg citalopram (som 37,470 mg citalopramhydrobromid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: laktosemonohydrat. Hver tablet indeholder 36 mg laktosemonohydrat.

Citalopram ”Jubilant” 40 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 40 mg citalopram (som 49,960 mg citalopramhydrobromid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: laktosemonohydrat. Hver tablet indeholder 48 mg laktosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter.

Citalopram ”Jubilant” 10 mg filmovertrukne tabletter

Hvide, runde, filmovertrukne tabletter på ca. 5,60 mm i diameter, præget med ‘**F7**’ på den ene side og glatte på den anden side.

Citalopram ”Jubilant” 20 mg filmovertrukne tabletter

Hvide, aflange, bikonvekse, filmovertrukne tabletter på cirka 8,15 mm i længden og 5,65 mm i bredden med delekærv på den ene side, præget med ‘**F**’ på venstre side og ‘**8**’ på højre side af delekærven, og glatte på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

Citalopram ”Jubilant” 30 mg filmovertrukne tabletter

Hvide modificeret kapselformede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter på cirka 11,15 mm i længden og 5,65 mm i bredden med delekærv på begge sider, præget med ‘**F**’ og ‘**9**’ på hver side af delekærven på den ene side af tabletterne.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

Citalopram ”Jubilant” 40 mg filmovertrukne tabletter

Hvide, aflange, bikonvekse, filmovertrukne tabletter på cirka 11,65 mm i længden og 7,15 mm i bredden med delekærv på den ene side, præget med ‘**G**’ på venstre side og ‘**1**’ på højre side af delekærven, og glatte på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Behandling af svære depressive episoder.

 Behandling af panikangst med eller uden agorafobi.

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

 **SVÆRE DEPRESSIVE EPISODER**

 Voksne:

 Citalopram ”Jubilant” skal administreres som en enkelt oral dosis på 20 mg dagligt. Dosis kan forhøjes til maksimalt 40 mg dagligt, afhængigt af den enkelte patients respons.

 Behandlingens varighed

Normalt kræves der 2-4 ugers behandling for at opnå et behandlingsrespons. Behandling med antidepressiva er symptomatisk, og efter opnåelse af remission kræves der normalt en fortsat behandlingsperiode på mindst 6 måneder for at undgå tilbagefald. Hos patienter med tilbagevendende depression (unipolar) kan vedligeholdelsesbehandling være nødvendig i flere år for at undgå nye episoder.

 **PANIKANGST**

 Voksne:

En enkelt, oral dosis på 10 mg dagligt anbefales i den første uge, hvorefter dosis hæves til 20 mg dagligt. Afhængigt af den enkeltes reaktion kan dosis hæves yderligere til et maksimum på 40 mg dagligt.

 Patienten skal starte med 10 mg/dag, og dosis skal gradvis forhøjes i trin á 10 mg alt efter patientens respons, indtil den anbefalede dosis er nået. En lav initialdosis anbefales for at minimere en potentiel forværring af paniksymptomerne, der generelt menes at opstå tidligt i behandlingen af denne lidelse. Selvom der kan være forhøjet risiko for bivirkninger ved højere doser, kan nogle patienter have fordel af en gradvis forhøjelse af dosis op til maksimalt 40 mg/dag, hvis der efter nogle ugers behandling med den anbefalede dosis ikke er observeret tilstrækkelig respons (se pkt. 5.1). Justeringer af dosis skal foretages forsigtigt på individuel basis, så patientens behandling holdes på den laveste, effektive dosis.

 Patienter med panikangst skal behandles i en tilstrækkelig periode for at sikre, at de er symptomfri. Denne periode kan vare flere måneder eller endda mere.

Børn og unge (< 18 år)

Citalopram bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år (se pkt. 4.4).

Ældre patienter (> 65 år)

Dosis til ældre patienter bør nedsættes til halvdelen af den anbefalede dosis, for eksempel 10-20 mg dagligt. Den anbefalede maksimale dosis til ældre er 20 mg dagligt.

Nedsat nyrefunktion

Justering af dosis er ikke nødvendigt i tilfælde af mild eller moderat nyreinsufficiens. Der tilrådes til forsigtighed ved behandling af patienter med svær nyreinsufficiens (kreatinin­clearance på under 30 ml/min, se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

En initialdosis på 10 mg dagligt i de første to uger af behandlingen anbefales til patienter med mild eller moderat leverinsufficiens. Afhængigt af responset kan dosis efterfølgende øges til maksimalt 20 mg dagligt. Der tilrådes til forsigtighed og ekstra nøje titrering af dosis ved behandling af patienter med kraftigt nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat metabolisering af CYP2C19

En initialdosis på 10 mg dagligt i de første to uger af behandlingen anbefales til patienter, der vides at have nedsat metabolisering af CYP2C19. Dosis kan forhøjes til maksimalt 20 mg dagligt, afhængigt af den enkelte patients respons (se pkt. 5.2).

**Abstinenssymptomer efter seponering af citalopram**

Brat seponering skal undgås. Ved seponering af behandling med citalopram skal dosis reduceres gradvis med intervaller på 1-2 uger for at nedsætte risikoen for abstinensreaktioner (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8). Hvis der opstår utålelige symptomer efter en reduktion af dosis eller ved seponering af behandlingen, kan det overvejes at genoptage den tidligere ordinerede dosis. Lægen kan efterfølgende fortsætte med at reducere dosis, men i en mere gradvis hastighed.

Administration

Citalopram ”Jubilant” tabletter skal administreres som en enkelt oral dosis. Doseringen er individuel idet steady-state niveauerne varierer mellem forskellige individer.

Tabletterne kan tages med eller uden mad, men skal tages sammen med væske.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

 MAO-hæmmere (monoaminooxidasehæmmere)

 Nogle tilfælde præsenteres med træk, der ligner serotonergt syndrom.

 Citalopram ”Jubilant” må ikke gives til patienter, som får monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere), herunder selegilin, i daglige doser, der overstiger 10 mg/dag.

 Citalopram ”Jubilant” må ikke gives i 14 dage efter seponering af en irreversibel MAO-hæmmer eller i det angivne tidsrum efter seponering af en reversibel MAO-hæmmer (RIMA) som oplyst i ordinationsteksten for RIMA’en.

 Behandling med MAO-hæmmere må ikke iværksættes i syv dage efter seponering af citalopram (se pkt. 4.5).

 Citalopram ”Jubilant” er kontraindiceret i kombination med linezolid, medmindre nøje observation og monitorering af blodtryk er muligt (se pkt. 4.5).

 Citalopram ”Jubilant” er kontraindiceret til patienter med kendt forlængelse af QT-intervallet eller kongenit langt QT-syndrom.

 Citalopram ”Jubilant” er kontraindiceret ved samtidig behandling med lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Behandling af ældre patienter, og patienter med nedsat nyre- og leverfunktion, se pkt. 4.2.

Anvendelse til børn og unge under 18 år

Antidepressiva bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år. Selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (fortrinsvis aggression, oppositionel adfærd og vrede) blev observeret hyppigere i kliniske undersøgelser blandt børn og unge, som blev behandlet med antidepressiva, end blandt dem, der blev behandlet med placebo. Hvis det på baggrund af kliniske behov alligevel besluttes at behandle patienter i denne gruppe, skal de overvåges nøje for selvmordssymptomer.

Der findes desuden ingen langtidsdata om sikkerheden ved anvendelse til børn og unge for så vidt angår vækst, modning og kognitiv og adfærdsmæssig udvikling.

Ældre patienter

Forsigtighed bør udvises i behandlingen af ældre patienter (se pkt. 4.2)

Paradoksal angst

Nogle patienter med panikangst kan få forstærkede angstsymptomer i starten af behandlingen med antidepressiva. Denne paradoksale reaktion stilner af inden for de første to uger af behandlingen. En lav initialdosis tilrådes for at nedsætte sandsynligheden for en paradoksal anxiogen virkning (se pkt. 4.2).

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi, som sandsynligvis skyldes uhensigtsmæssig udskillelse af antidiuretisk hormon (SIADH), er indberettet som en sjælden bivirkning i forbindelse med anvendelsen af SSRI’er, og tilstanden forsvinder normalt efter seponering af behandlingen. Ældre kvindelige patienter synes at have en særlig høj risiko.

Selvmord/selvmordstanker eller klinisk forværring

Depression er forbundet med øget risiko for selvmordstanker, selvfortræd og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko vedvarer, indtil signifikant remission forekommer. Der vil muligvis ikke være nogen bedring inden for de første få ugers behandling eller længere. Patienterne skal derfor overvåges nøje, indtil en sådan bedring opstår. Det er almindelig klinisk erfaring, at risikoen for selvmord kan stige i de tidligere stadier af helbredelse.

Andre psykiske tilstande, som citalopram er ordineret til, kan ligeledes være forbundet med øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Disse tilstande kan desuden være komorbide med major depression. De samme forsigtighedsregler, som skal følges ved behandling af patienter med major depression, skal derfor følges ved behandling af patienter med andre psykiske sygdomme.

Patienter med tidligere selvmordsrelaterede hændelser eller patienter med en udtalt grad af selvmordstanker inden behandlingens iværksættelse vides at have større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøg. Disse patienter skal overvåges nøje under behandlingen. En metaanalyse af placebokontrollerede kliniske studier med antidepressiva til behandling af voksne patienter med psykiske forstyrrelser viste en øget risiko for selvmordsadfærd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo til patienter under 25 år.

Behandlingen skal følges af nøje overvågning af patienterne, herunder især patienter med forhøjet risiko, især tidligt i behandlingen og efter ændringer af dosis. Patienter (og patienternes plejere) skal gøres opmærksomme på behovet for overvågning af eventuelle tegn på klinisk forværring, selvmordsadfærd eller -tanker og usædvanlige adfærdsændringer og anmodes om straks at søge læge, hvis disse symptomer opstår.

Akatisi/psykomotorisk rastløshed

Anvendelsen af SSRI’er/SNRI’er har været forbundet med udvikling af akatisi, som er kendetegnet ved en subjektivt ubehagelig eller generende rastløshed og behov for hyppig bevægelse kombineret med manglende evne til at sidde eller stå stille. Dette opstår med størst sandsynlighed inden for de første få ugers behandling. For patienter, der udvikler disse symptomer, kan øgning af dosis være skadelig.

Mani

Hos patienter med maniodepressiv sygdom kan der opstå en ændring mod den maniske fase. Citalopram skal seponeres, hvis patienten kommer i en manisk fase.

Krampeanfald

Krampeanfald er en potentiel risiko i forbindelse med anvendelsen af antidepressiva. Behandlingen med Citalopram ”Jubilant” skal seponeres hos patienter, der udvikler krampeanfald.

Citalopram ”Jubilant” skal undgås til patienter med ustabil epilepsi, og patienter med kontrolleret epilepsi skal monitoreres nøje.

Citalopram ”Jubilant” skal seponeres, hvis hyppigheden af kramper stiger.

Diabetes

Behandling med en SSRI kan ændre den glykæmiske kontrol hos patienter med diabetes. Doseringen af insulin og/eller perorale hypoglykæmiske behandlinger skal muligvis justeres.

Serotoninsyndrom

Der er i sjældne tilfælde indberettet serotoninsyndrom hos patienter, der brugte SSRI’er. En kombination af symptomer, såsom agitation, tremor, myoklonus og hypertermi, kan indikere, at denne tilstand er under udvikling. Behandling med citalopram skal straks seponeres, og der skal iværksættes symptomatisk behandling.

Serotonerge lægemidler

Citalopram bør ikke anvendes samtidig med lægemidler med serotonerge effekter, for eksempel sumatriptan eller andre triptaner, tramadol, oxitriptan og tryptophan.

Blødning

Der har været indberetninger af forlænget blødningstid og/eller blødningsanomalier, såsom ekkymoser, gynækologiske blødninger, gastrointestinale blødninger og andre blødninger i hud eller slimhinder ved behandling med SSRI’er (se pkt. 4.8). SSRI/SNRI kan øge risikoen for postpartum blødning (se pkt. 4.6 og 4.8). Der tilrådes til forsigtighed ved behandling af patienter, som tager SSRI’er, især ved samtidig anvendelse af aktive stoffer, som er kendt for at påvirke thrombocytfunktionen, eller andre aktive stoffer, der kan øge blødningsrisikoen, samt hos patienter med blødningsforstyrrelser i anamnesen (se pkt. 4.5).

ECT (elektrochok)

Der findes begrænset klinisk erfaring med samtidig anvendelse af SSRI’er og elektrochok. Der tilrådes derfor til forsigtighed.

Reversible, selektive MAO-A-hæmmere

Kombinationen af citalopram og MAO-A-hæmmere anbefales generelt ikke på grund af risikoen for serotoninsyndrom (se pkt. 4.5).

Se pkt. 4.5 for information om samtidig behandling med ikke-selektive, irreversible MAO-hæmmere.

Johannesurt (Hypericum perforatum)

Der kan opstå bivirkninger hyppigere ved samtidig anvendelse af citalopram og naturlægemidler, som indeholder Johannesurt (Hypericum perforatum). Citalopram og naturlægemidler, der indeholder Johannesurt, bør derfor ikke tages samtidig (se pkt. 4.5).

Abstinenssymptomer, observeret ved seponering af SSRI-behandling

Abstinenssymptomer efter seponering af behandlingen er almindelige, især hvis seponeringen sker brat (se pkt. 4.8). I et klinisk studie med recidivforebyggende behandling med citalopram blev der observeret bivirkninger efter seponering af den aktive behandling hos 40% af patienterne vs. 20% af de patienter, der fortsatte med citalopram.

Risikoen for abstinenssymptomer kan afhænge af flere faktorer, herunder blandt andet behandlingens varighed og dosis samt hastigheden af en dosisreduktion. De hyppigst indberettede reaktioner er svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (herunder paræstesi), søvnforstyrrelser (herunder insomni og intens drømmeaktivitet), uro eller angst, nausea og/eller opkastning, tremor, konfusion, øget svedtendens, hovedpine, diarré, palpitationer, emotionel ustabilitet, irritabilitet og synsforstyrrelser. Disse symptomer er generelt milde til moderate i styrke, men kan dog være kraftigere hos nogle patienter. De opstår normalt inden for de første par dage efter seponering af behandlingen. Der har dog været meget sjældne rapporter om sådanne symptomer hos patienter, der utilsigtet har sprunget en dosis over. Disse symptomer er generelt selvbegrænsende og svinder normalt inden for 2 uger, omend de kan vare længere hos nogle personer (2-3 måneder eller mere). Det tilrådes derfor, at citalopram nedtrappes gradvis over et tidsrum på flere uger eller måneder, når behandlingen skal seponeres, afhængigt patientens behov (se "Abstinenssymptomer efter seponering af citalopram", pkt. 4.2).

Dosistitrering

Der kan opstå insomni og agitation i starten af behandlingen. Titrering af dosis kan være hensigtsmæssigt.

Psykose

Ved behandling af psykotiske patienter med depressive episoder kan de psykotiske symptomer tiltage.

Forlængelse af QT-intervallet

Citalopram har vist sig at forårsage en dosisafhængig forlængelse af QT-intervallet. Der er efter markedsføring indberettet tilfælde af forlængelse af QT-intervallet og ventrikulær arytmi, herunder torsade de pointes, fortrinsvis hos kvindelige patienter, patienter med hypokaliæmi eller med eksisterende QT-forlængelse eller anden hjertesygdom (se pkt. 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 og 5.1).

Der tilrådes til forsigtighed ved behandling af patienter med signifikant bradykardi eller patienter med nyligt akut myokardieinfarkt eller dekompenseret hjerteinsufficiens.

Elektrolytforstyrrelser, såsom hypokaliæmi og hypomagnesiæmi, forhøjer risikoen for maligne arytmier og bør korrigeres, inden behandling med citalopram starter.

Hvis patienter med stabil hjertesygdom behandles, bør EKG-undersøgelse overvejes, inden behandlingen startes.

Hvis der opstår tegn på hjertearytmier under behandling med citalopram, bør behandlingen seponeres, og et EKG gennemføres.

Vinkelblokglaukom

SSRI’er, herunder citalopram, kan have en effekt på pupilstørrelsen, der medfører mydriasis. Denne mydriatiske effekt kan indsnævre øjenvinklen og medføre øget intraokulært tryk og vinkelblokglaukom, især hos prædisponerede patienter. Citalopram skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med vinkelblokglaukom eller tidligere glaukom.

Nyreinsufficiens

Forsigtighed anbefales til patienter med kraftigt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 30 ml/min), se pkt. 4.2

Leverinsufficiens

I tilfælde af nedsat leverfunktion anbefales en reduceret dosis (se pkt. 4.2) samt nøje monitorering af leverfunktionen.

Seksuel dysfunktion

Selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI)/serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI) kan give symptomer på seksuel dysfunktion (se pkt. 4.8). Der har været indberetninger om langvarig seksuel dysfunktion, hvor symptomerne er blevet ved på trods af seponering af SSRI/SNRI.

Hjælpestoffer

Citalopram ”Jubilant” filmovertrukne tabletter indeholder lactose og natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er

i det væsentlige 'natriumfrit'.

Disse tabletter indeholder laktosemonohydrat. Patienter med sjældne, arvelige problemer med galaktose-intolerans, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakodynamiske interaktioner

På farmakodynamisk niveau er der indberettet tilfælde af serotoninsyndrom med citalopram og moclobemid og buspiron.

*Kontraindicerede kombinationer*

*MAO-hæmmere*

Samtidig anvendelse af citalopram og MAO-hæmmere kan føre til alvorlige bivirkninger, blandt andet serotoninsyndrom (se pkt. 4.3).

Der er indberettet tilfælde af alvorlige og sommetider fatale reaktioner hos patienter, der fik en SSRI i kombination med en MAO-hæmmer, herunder den irreversible MAO-hæmmer selegilin og de reversible MAO-hæmmere linezolid og moclobemid, og hos patienter, der nyligt havde seponeret en SSRI og startet i behandling på en MAO-hæmmer.

Der er set tilfælde, der lignede serotoninsyndrom. Symptomer på interaktion mellem et aktivt stof og en MAO-hæmmer omfatter: agitation, tremor, myoklonus og hypertermi.

*Forlængelse af QT-intervallet*

Der er ikke udført farmakokinetiske og farmakodynamiske studier af interaktionen mellem citalopram og andre lægemidler, der forlænger QT-intervallet. En additiv virkning af citalopram og disse lægemidler kan ikke udelukkes. Samtidig administration af citalopram og lægemidler, der forlænger QT-intervallet, såsom antiarytmika klasse IA og III, antipsykotika (f.eks. phenothiazinderivater, pimozid, haloperidol), tricykliske antidepressiva, visse antimikrobielle midler (f.eks. sparfloxacin, moxifloxacin, i.v. erythromycin, pentamidin, malariamidler – især halofantrin), visse antihistaminer (astemizol, mizolastin), er kontraindiceret.

*Pimozid*

Samtidig administration af en enkelt dosis pimozid 2 mg til patienter, der blev behandlet med racemisk citalopram 40 mg/dag i 11 dage, medførte en stigning i AUC og Cmax for pimozid, omend stigningen ikke var konsekvent under hele studiet. Samtidig administration af pimozid og citalopram medførte en gennemsnitlig stigning i QTc-intervallet på cirka 10 ms. Samtidig administration af citalopram og pimozid er kontraindiceret på grund af den interaktion, der er observeret ved en lav dosis af pimozid.

*Kombinationer, hvor forsigtighed er påkrævet*

*Selegilin (selektiv MAO-B-hæmmer)*

Et farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktionsstudie med samtidig administreret citalopram (20 mg dagligt) og selegilin (10 mg dagligt) (en selektiv MAO-B-hæmmer) viste ingen klinisk relevante interaktioner. Samtidig anvendelse af citalopram og selegilin (i doser over 10 mg dagligt) er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Serotonerge lægemidler*

Lithium og tryptophan

Der er ikke fundet nogen farmakodynamiske interaktioner i kliniske studier, hvor citalopram er blevet administreret samtidig med lithium. Der har dog været indberetninger af forstærkede effekter, når SSRI’er er blevet administreret med lithium eller tryptophan, og samtidig anvendelse af citalopram og disse lægemidler skal derfor foregå med forsigtighed. Rutinemæssig monitorering af lithiumniveauerne skal fortsætte som normalt.

Samtidig administration af serotonerge lægemidler (f.eks. tramadol, sumatriptan) kan føre til forstærkning af 5-HT-relaterede virkninger.

Samtidig anvendelse af citalopram og 5-HT-agonister, for eksempel sumatriptan og andre triptaner, anbefales ikke, før yderligere data er tilgængelige (se pkt. 4.4).

*Johannesurt*

Der kan opstå farmakodynamiske interaktioner mellem SSRI’er og naturlægemidlet Johannesurt (*Hypericum perforatum*), som kan medføre en stigning i forekomsten af bivirkninger (se pkt. 4.4). Farmakokinetiske interaktioner er ikke undersøgt.

*Blødning*

Forsigtighed er påkrævet hos patienter, der behandles samtidig med antikoagulantia, lægemidler, der påvirker thrombocytternes funktion, f.eks. non-steroide antiinflammatorika (NSAID'er), acetylsalicylsyre, dipyridamol og ticlopidin eller andre lægemidler (f.eks. atypiske antipsykotika), der kan øge risikoen for blødning (se pkt. 4.4).

*ECT (elektrochok)*

Der findes ingen kliniske studier, som har fastlagt risiciene eller fordelene ved kombineret anvendelse af elektrochok (ECT) og citalopram (se pkt. 4.4).

*Alkohol*

Der er ikke påvist nogen farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaktioner mellem citalopram og alkohol. Kombination af citalopram og alkohol tilrådes dog ikke.

*Lægemidler, der inducerer hypokaliæmi/hypomagnesiæmi*

Forsigtighed er påkrævet ved samtidig anvendelse af lægemidler, der inducerer hypokaliæmi/hypomagnesiæmi, da disse tilstande forhøjer risikoen for maligne arytmier (se pkt. 4.4).

*Lægemidler, der sænker krampetærsklen*

SSRI’er kan sænke krampetærsklen. Der tilrådes til forsigtighed i forbindelse med samtidig anvendelse af andre lægemidler, der kan sænke krampetærsklen (f.eks. antidepressiva [tricykliske, SSRI’er], neuroleptika [butyrophenoner, thioxanthener], mefloquin, bupropion og tramadol).

Farmakokinetiske interaktioner

Biotransformation af citalopram til demethylcitalopram medieres af CYP2C19 (ca. 38%), CYP3A4 (ca. 31%) og CYP2D6 (ca. 31%) -isozymer af cytokrom P450-systemet. Da citalopram metaboliseres af mere end ét CYP, er hæmning af dets biotransformation mindre sandsynlig, da hæmningen af det ene enzym kan blive kompenseret af et andet enzym. I klinisk praksis vil der ved samtidig administration af citalopram og andre lægemidler derfor være meget lav sandsynlighed for, at der skabes farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner.

*Mad*

Det er ikke rapporteret, at absorption og andre farmakokinetiske egenskaber ved citalopram påvirkes af indtagelsen af mad.

*Andre lægemidlers påvirkning af farmakokinetikken for citalopram*

Samtidig administration af ketoconazol (en potent CYP3A4-hæmmer) ændrede ikke farmakokinetikken for citalopram.

Et farmakokinetisk interaktionsstudie af lithium og citalopram viste ingen farmakokinetiske interaktioner (se også ovenfor).

Cimetidin

Cimetidin, en kendt enzymhæmmer, forårsagede en let stigning i de gennemsnitlige steady state-niveauer for citalopram. Det anbefales derfor at udvise forsigtighed, hvis citalopram administreres i kombination med cimetidin. Justering af dosis kan være påkrævet.

CYP2C19-hæmmere

Samtidig administration af escitalopram (den aktive enantiomer af citalopram) og omeprazol 30 mg én gang dagligt (en CYP2C19-hæmmer) medførte moderat (cirka 50%) stigning i plasmakoncentrationerne af escitalopram. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis det anvendes samtidig med CYP2C19-hæmmere (f.eks. omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamin, lansoprazol, ticlopidin) eller cimetidin. Justering af dosis kan være påkrævet og baseres på monitorering af bivirkninger under den samtidige behandling.

Metoprolol

Citalopram er en hæmmer af enzymet CYP2D6. Det anbefales derfor at udvise forsigtighed, hvis citalopram administreres samtidig med lægemidler, der fortrinsvis metaboliseres af dette enzym, og som har et smalt terapeutisk indeks, f.eks. flecainid, propafenon og metoprolol (hvis anvendt til behandling af hjerteinsufficiens), eller nogle centralt virkende lægemidler, der fortrinsvis metaboliseres af CYP2D6, f.eks. antidepressiva såsom desipramin, clomipramin og nortriptylin eller antipsykotika såsom risperidon, thioridazin og haloperidol. Justering af dosis kan være påkrævet. Samtidig administration af metoprolol medførte en dobbelt stigning i plasmaniveauerne af metoprolol, men forstærkede ikke markant virkningen af metoprolol på blodtryk og hjerterytme.

*Citaloprams virkninger på andre lægemidler*

Et farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktionsstudie med samtidig administration af citalopram og metoprolol (et CYP2D6-substrat) viste en dobbelt stigning i koncentrationerne af metoprolol, men ingen statistisk signifikant stigning i virkningen af metoprolol på blodtryk og hjertefrekvens hos raske frivillige.

Citalopram og demethylcitalopram er ubetydelige hæmmere af CYP2C9, CYP2E1 og CYP3A4 og kun svage hæmmere af CYP1A2, CYP2C19 og CYP2D6 sammenlignet med andre SSRI’er, der er almindelig anerkendte signifikante hæmmere.

*Levomepromazin, digoxin, carbamazepin*

Der blev således ikke observeret nogen ændring eller kun meget små ændringer uden klinisk betydning, da citalopram blev indgivet sammen med CYP1A2-substrater (clozapin og theophyllin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramin og mephenytoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin, risperidon) og CYP3A4 (warfarin, carbamazepin [og dets metabolit carbamazepinepoxid] og triazolam).

Der blev ikke observeret nogen farmakokinetisk interaktion mellem citalopram og levomepromazin eller digoxin, hvilket indikerer, at citalopram hverken inducerer eller hæmmer P-glykoproteinet.

*Desipramin, imipramin*

I et farmakokinetisk studie blev der ikke påvist nogen effekt på niveauerne af hverken citalopram eller imipramin, omend niveauet af desipramin, den primære metabolit for imipramin, var forhøjet. Der er observeret en stigning i plasmakoncentrationen af desipramin, når desipramin har været brugt i kombination med citalopram. Der kan være behov for en reduktion af dosis af desipramin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Graviditet

 Offentliggjorte data fra anvendelse til gravide kvinder (over 2.500) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. Citalopram bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det tydeligvis er nødvendigt, og kun efter nøje overvejelse af risici/fordele.

 Nyfødte bør observeres, hvis moderens anvendelse af citalopram fortsætter ind i graviditetens senere stadier, især det tredje trimester. Pludselig seponering bør undgås under graviditet.

 Nedenstående symptomer kan opstå hos nyfødte efter moderens anvendelse af SSRI’er/SNRI’er i graviditetens senere stadier: åndedrætsbesvær, cyanose, apnø, kramper, ustabil temperatur, ammebesvær, opkastning, hypoglykæmi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, tremor, nervøsitet, irritabilitet, lethargi, konstant gråd, somnolens og søvnbesvær. Disse symptomer kan skyldes enten serotonerge effekter eller abstinenssymptomer. I de fleste tilfælde indtræder komplikationerne straks eller hurtigt (< 24 timer) efter fødslen.

 Epidemiologiske data har indikeret, at anvendelse af SSRI’er under graviditet, især sent i graviditeten, kan forhøje risikoen for persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN). Den observerede risiko var cirka 5 tilfælde pr. 1.000 graviditeter. I den generelle population opstår der 1 til 2 tilfælde af PPHN pr. 1.000 graviditeter.

Observationsdata indikerer en øget risiko (mindre end 2 gange) for postpartum blødning efter SSRI/SNRI eksponering inden for måneden før fødslen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Amning

Citalopram udskilles i modermælk. Det skønnes, at det diende barn får cirka 5% af den vægtrelaterede maternelle daglige dosis (i mg/kg). Der er observeret ingen eller kun mindre hændelser hos spædbørn. De foreliggende oplysninger er dog utilstrækkelige til at vurdere risikoen for barnet. Forsigtighed tilrådes. Hvis behandling med citalopram anses for nødvendig, bør det overvejes at afbryde amningen.

Fertilitet

Data fra dyrestudier har vist, at citalopram kan påvirke sædkvaliteten (se pkt. 5.3).

Humane rapporter om visse SSRI’er har vist, at en virkning på sædkvaliteten er reversibel.

Hidtil er der ikke observeret nogen virkning på den humane fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Citalopram påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

 Psykoaktive lægemidler kan nedsætte dømmekraften og reaktionsevnen i nødsituationer. Patienten bør informeres om disse virkninger og advares om, at evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner kan være påvirket.

**4.8 Bivirkninger**

 De bivirkninger, der er observeret i forbindelse med citalopram, er generelt milde og forbigående. De er hyppigst i de første 1-2 uger af behandlingen og aftager sædvanligvis efterfølgende. Bivirkningerne vises som foretrukne termer i henhold til MedDRA-konventionen.

 Der blev konstateret dosisrespons for følgende reaktioner: øget svedtendens, mundtørhed, insomni, somnolens, diarré, nausea og træthed.

 Tabellen viser procentdelen af bivirkninger, der er forbundet med SSRI’er og/eller citalopram, og som blev observeret hos enten ≥ 1% af patienterne i dobbeltblinde, placebokontrollerede studier eller i perioden efter markedsføring.

 Hyppigheden defineres således: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000, herunder isolerede indberetninger), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Blod og lymfesystem  | Ikke kendt  | Thrombocytopeni  |
| Immunsystemet  | Ikke kendt  | Overfølsomhed, anafylaktisk reaktion  |
| Det endokrine system  | Ikke kendt  | Uhensigtsmæssig sekretion af ADH  |
| Metabolisme og ernæring  | Almindelig  | Nedsat appetit, vægttab  |
| Ikke almindelig  | Øget appetit, vægtstigning |
| Sjælden  | Hyponatriæmi  |
| Ikke kendt  | Hypokaliæmi  |
| Psykiske forstyrrelser  | Almindelig  | Agitation, nedsat libido, angst, nervøsitet, konfusion, abnorm orgasme (kvinder), abnorme drømme, apati  |
| Ikke almindelig  | Aggression, depersonalisering, hallucination, mani  |
| Ikke kendt  | Panikangst, bruksisme, rastløshed, selvmordstanker, selvmordsadfærd1 |
| Nervesystemet  | Meget almindelig  | Somnolens, insomni, hovedpine |
| Almindelig  | Tremor, paræstesi, svimmelhed, opmærksomhedsforstyrrelse  |
| Ikke almindelig  | Synkope  |
| Sjælden  | Krampeanfald (grand mal), dyskinesi, smagsforstyrrelse  |
| Ikke kendt  | Kramper, serotoninsyndrom, ekstrapyramidal lidelse, akatisi, bevægelsesforstyrrelse  |
| Øjne  | Ikke almindelig  | Mydriasis (som kan føre til akut glaukom i smal vinkel), se pkt. 4.4. Særlige advarsler og forholdsregler for anvendelse |
| Ikke kendt  | Synsforstyrrelser  |
| Øre og labyrint  | Almindelig  | Tinnitus  |
| Hjerte  | Ikke almindelig  | Bradykardi, takykardi  |
|  | Ikke kendt  | QT-forlængelse på EKG, ventrikulær arytmi inkl. torsade de pointes2 |
| Vaskulære sygdomme  | Sjælden  | Blødning  |
| Ikke kendt  | Ortostatisk hypotension  |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | Almindelig  | Gaben, rhinitis |
| Ikke almindelig | Hoste |
| Ikke kendt  | Epistaxis  |
| Mave-tarm-kanalen  | Meget almindelig  | Mundtørhed, nausea  |
| Almindelig  | Diarré, opkastning, obstipation, dyspepsi, abdominalsmerter, flatulens, øget salivation  |
| Ikke kendt  | Gastrointestinal blødning (inkl. rektal blødning)  |
| Lever og galdeveje  | Sjælden  | Hepatitis  |
| Ikke kendt  | Unormal leverfunktionstest  |
| Hud og subkutane væv  | Meget almindelig  | Øget svedtendens  |
| Almindelig  | Pruritus  |
| Ikke almindelig  | Urticaria, alopeci, udslæt, purpura, fotosensibilitetsreaktion  |
| Ikke kendt  | Ekkymose, angioødemer  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  | Almindelig  | Myalgi, arthralgi  |
| Nyrer og urinveje  | Ikke almindelig  | Urinretention  |
| Det reproduktive system og mammae  | Almindelig  | Impotens, ejakulationsforstyrrelser, manglende ejakulation |
| Ikke almindelig  | Kvinder: Menoragi  |
| Ikke kendt  | Kvinder: Metroragi, postpartum blødning\*Mænd: Priapisme, galaktorré |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Meget almindelig | Asteni |
| Almindelig  | Træthed  |
| Ikke almindelig  | Ødem, utilpashed  |
| Sjælden  | Pyreksi  |

\* Denne hændelse er blevet rapporteret for den terapeutiske klasse af SSRI'er/SNRI'er (se pkt. 4.4 og 4.6).

Antal patienter: citalopram/placebo = 1.346/545

1 Der er indberettet tilfælde af selvmordstanker og selvmordsadfærd under behandling med citalopram eller tidligt efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

Forlængelse af QT-intervallet

Der er efter markedsføring indberettet tilfælde af QT-forlængelse og ventrikulær arytmi, herunder torsade de pointes, hovedsageligt hos kvindelige patienter, patienter med hypokaliæmi eller med eksisterende QT-forlængelse eller anden hjertesygdom (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 og 5.1).

Knoglefrakturer

Epidemiologiske studier, der hovedsageligt er udført på patienter på 50 år og derover, viser en øget risiko for knoglefrakturer hos patienter, der får SSRI’er og tricykliske antidepressiva. Mekanismen, der fører til denne risiko, er ukendt.

Abstinenssymptomer, observeret ved seponering af SSRI-behandling

Seponering af citalopram (især hvis det sker brat) fører almindeligvis til abstinenssymptomer. De hyppigst indberettede reaktioner er svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (herunder paræstesi), søvnforstyrrelser (herunder insomni og intens drømmeaktivitet), uro eller angst, nausea og/eller opkastning, tremor, konfusion, øget svedtendens, hovedpine, diarré, palpitationer, emotionel ustabilitet, irritabilitet og synsforstyrrelser. Disse symptomer er generelt milde til moderate og er selvbegrænsende. De kan dog hos nogle patienter være mere alvorlige og/eller længerevarende. Når behandling med citalopram ikke længere er påkrævet, tilrådes det derfor at seponere midlet gradvis ved en nedtrapning af dosis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Toksicitet

 Der foreligger begrænsede data vedrørende overdosering af citalopram, og mange tilfælde involverer samtidig overdosering af andre lægemidler/alkohol. Der er indberettet fatale tilfælde af overdosering af citalopram alene, men de fleste fatale tilfælde har involveret overdosering med samtidige medicineringer.

Symptomer

Følgende symptomer er set i indberettede overdoseringer af citalopram: krampeanfald, takykardi, somnolens, forlængelse af QT-intervallet, koma, opkastning, tremor, hypotension, hjertestop, nausea, serotoninsyndrom, agitation, bradykardi, svimmelhed, grenblok, QRS-forlængelse, hypertension, mydriasis, torsade de pointes, stupor, svedtendens, cyanose, hyperventilation samt atriearytmi og ventrikulær arytmi.

Behandling

Der findes ingen kendt antidot til citalopram. Behandlingen skal derfor være symptomatisk og supportiv. Aktivt kul, osmotisk virkende laksantia (for eksempel natriumsulphat) og ventrikeltømning bør overvejes. Ved nedsat bevidsthedbør patienten intuberes. EKG og vitale tegn skal overvåges.

EKG-monitorering anbefales i tilfælde af overdosering hos patienter med kongestiv hjerteinsufficiens/bradyarytmier, hos patienter i samtidig behandling med QT-forlængende lægemidler eller hos patienter med ændret metabolisme, f.eks. nedsat leverfunktion.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidepressiva, selektive serotonin-genoptagelseshæmmere, ATC-kode: N06AB04.

Virkningsmekanisme

Biokemiske og adfærdsmæssige studier har vist, at citalopram er en potent hæmmer af serotonin (5-HT)-optagelsen. Tolerance over for hæmning af 5-HT-optagelsen induceres ikke ved langtidsbehandling med citalopram.

Citalopram er en meget selektiv serotonin-genoptagelseshæmmer (SSRI) med ingen eller minimal effekt på optagelsen af noradrenalin (NA), dopamin (DA) og gamma aminobutyric acid (GABA).

I modsætning til mange tricykliske antidepressiva og nogle af de nyere SSRI’er har citalopram ingen eller meget lav affinitet for en række receptorer, herunder 5-HT1A, 5-HT2, DA D1 og D2 -receptorerne, α1-, α2-, β-adrenoceptorer, histamin H1, muskarine kolinerge, benzodiazepine og opioide receptorer. En række funktionelle test *in vitro* i isolerede organer samt funktionelle test *in vivo* har bekræftet manglen på receptoraffinitet.

Denne manglende effekt på receptorer kan forklare, hvorfor citalopram giver færre af de traditionelle bivirkninger såsom mundtørhed, blære- og tarmforstyrrelser, sløret syn, sedering, kardiotoksicitet og ortostatisk hypotension.

De vigtigste metabolitter for citalopram er alle SSRI’er, selvom deres ratioer mellem styrke og selektivitet er lavere end citaloprams. Metabolitternes selektivitetsratioer er dog højere end ratioerne for mange af de nyere SSRI’er. Metabolitterne bidrager ikke til den overordnede antidepressive virkning.

Farmakodynamisk virkning

Undertrykkelse af REM-søvnen anses for at være en prædiktor for antidepressiv aktivitet. På samme måde som tricykliske antidepressiva, andre SSRI’er og MAO-hæmmere undertrykker citalopram REM-søvnen og øger den dybe søvn.

Selvom citalopram ikke binder til opioide receptorer, forstærker det den antinociceptive virkning af hyppigt anvendte opioide analgetika. Der er observeret forstærkning af d-amfetamin-induceret hyperaktivitet efter administration af citalopram.

Hos mennesker forringer citalopram ikke den kognitive (intellektuel funktion) og psykomotoriske evne og har ingen eller minimale sedative egenskaber – hverken alene eller i kombination med alkohol.

Citalopram reducerede ikke salivationen i et enkeltdosisstudie på frivillige personer, og i ingen af studierne med raske frivillige havde citalopram signifikant betydning for de kardiovaskulære parametre. Citalopram havde ingen virkning på serumniveauerne af prolaktin og væksthormon.

I et dobbeltblindt, placebokontrolleret EKG-studie med raske deltagere var ændringen fra baseline i QTc (Fridericias korrektion) 7,5 (90% CI 5,9-9,1) ms ved dosis på 20 mg/dag og 16,7 (90% CI 15,0-18,4) ms ved dosis på 60 mg/dag (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 og 4.9).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Absorptionen er næsten fuldstændig og uafhængig af indtagelsen af mad (Tmax nås efter gennemsnitligt 3,8 timer). Den orale biotilgængelighed er cirka 80%.

Fordeling

Den tilsyneladende fordelingsvolumen (Vd)β er omkring 12,3 l/kg. Plasmaproteinbindingen er under 80% for citalopram og dets vigtigste metabolitter.

Biotransformation

Citalopram metaboliseres til det aktive demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxid og det inaktive, deaminerede propionsyrederivat. Alle de aktive metabolitter er også SSRI’er, omend de er svagere end modersubstansen. Uændret citalopram er det fremherskende substans i plasma.

Elimination

Halveringstiden (T½β) er cirka 1,5 dag, og den systemiske plasmaclearance af citalopram (Cls) er cirka 0,33 l/min. Den orale plasmaclearance (Cl oral) er cirka 0,41 l/min.

Citalopram udskilles fortrinsvis gennem leveren (85%) og den resterende del (15%) gennem nyrerne. Cirka 12% af den daglige dosis udskilles i urin som uændret citalopram. Leverclearancen (residual-) er cirka 0,35 l/min., og nyreclearancen er cirka 0,068 l/min.

Kinetikken er lineær. Steady state-koncentrationer i plasma nås efter 1-2 uger. Gennemsnitskoncentrationer på 250 nmol/l (100-500 nmol/l) opnås ved en daglig dosis på 40 mg. Der er ingen tydelig sammenhæng mellem plasmaniveauerne af citalopram og den terapeutiske respons eller bivirkninger.

*Ældre patienter* (≥ 65 år)

Der er påvist længere halveringstider og nedsatte clearanceværdier som følge af en reduceret metaboliseringsrate hos ældre patienter.

*Nedsat leverfunktion*

Citalopram elimineres langsommere hos patienter med nedsat leverfunktion. Halveringstiden for citalopram er cirka dobbelt så lang, og steady state-koncentrationerne af citalopram i en given dosis vil være cirka dobbelt så høje som hos patienter med normal leverfunktion.

*Nedsat nyrefunktion*

Citalopram elimineres langsommere hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion uden nogen betydelig påvirkning af farmakokinetikken for citalopram. Der findes aktuelt ingen informationer om behandlingen af patienter med kraftigt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet

Citalopram har lav akut toksicitet.

Kronisk toksicitet

I studier af den kroniske toksicitet var der ingen fund af relevans for den terapeutiske anvendelse af citalopram.

Reproduktionsstudier

På baggrund af data fra studier af reproduktionstoksiciteten (segment I, II og III) er der ingen grund til særlig betænkelighed ved anvendelse af citalopram til kvinder i den fødedygtige alder.

Data fra dyrestudier har vist, at citalopram forårsager reduktion af fertilitetsindekset og graviditetsindekset, reduktion i antallet af implantationer og unormale sædceller ved en eksponering, der er langt over den humane eksponering.

Mutagenicitet og karcinogencitet

Citalopram har intet mutagent eller karcinogent potentiale.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)

Laktosemonohydrat

Copovidon (E 1201)

Croscarmellosenatrium (E 468)

Majsstivelse

Magnesiumstearat (E 470b)

Hypromellose (E 464)

Glycerol (E 422)

Tabletovertræk

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol (E 1521)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 24 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Alu/PVC/PVdC-blisterpakning med en ydre karton: 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 og 100 tabletter.

 Alu/alu-blisterpakning med en ydre karton: 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 og 100 tabletter.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Jubilant Pharmaceuticals nv

 Axxes Business Park

 Guldensporenpark 22 – Block C

 9820 Merelbeke

 Belgien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 10mg: 52337

 20mg: 52338

 30mg: 52339

 40mg: 52340

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 12. juni 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 17. juni 2024