

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTIH ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cipramil 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka tableta vsebuje 20 mg citaloprama v obliki 24,98 mg citalopramijevega bromida.
Pomožne snovi: vsaka tableta vsebuje 23,1 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bele, ovalne, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo. Označene s »C« in z »N« simetrično ob zarezi. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje depresije ter preprečevanje njenega poslabšanja in ponovitve.
Panične motnje z ali brez agorafobije.
Obsesivno kompulzivne motnje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje depresije:

Odrasli

Citalopram se jemlje peroralno v enkratnem dnevnom odmerku 20 mg.
Glede na odziv posameznega bolnika lahko odmerek povečamo do največ 40 mg dnevno.

Trajanje zdravljenja

Antidepresivni učinek se običajno pojavi po 2 do 4 tednih zdravljenja. Zdravljenje z antidepresivi je simptomatično, zaradi česar se mora ustrezno dolgo nadaljevati. Zaradi preprečevanja poslabšanja depresije, nadaljevanje zdravljenja običajno traja do 6 mesecev po ozdravitvi. Pri bolnikih s ponavljajočo se depresijo (unipolarno) je za preprečevanje ponovnih epizod morda potrebno večletno vzdrževalno zdravljenje.

Zdravljenje paničnih motenj:

Odrasli

V prvem tednu zdravljenja je priporočljiv enkratni dnevni odmerek 10 mg, ki ga nato povišamo na 20 mg dnevno. Glede na odziv posameznega bolnika lahko odmerek povečamo do največ 40 mg dnevno.

Trajanje zdravljenja

Največja učinkovitost citaloprama v zdravljenju paničnih motenj je dosežena po približno treh mesecih zdravljenja, odzivnost pa vzdržuje med nadaljevalnim zdravljenjem.

Zdravljenje obsesivno kompulzivnih motenj:

Odrasli

Priporočeni začetni odmerek je 20 mg dnevno. Glede na odziv posameznega bolnika lahko odmerek povečamo do največ 40 mg dnevno.

Trajanje zdravljenja

Začetek delovanja pri zdravljenju obsesivno kompulzivnih motenj je po 2 do 4 tednih, z nadaljnjim izboljšanjem skozi čas.

Starejši bolniki (> 65 let starosti)

Pri starejših bolnikih je treba odmerek zmanjšati na polovico priporočenega odmerka, npr. na 10-20 mg dnevno. Največji priporočeni odmerek za starejše je 20 mg dnevno.

Otroci in mladostniki (< 18 let starosti)

Zdravila Cipramil se ne sme uporabljati pri zdravljenju otrok in mladostnikov mlajših od 18 let starosti (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšana ledvična funkcija

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. O zdravljenju bolnikov s hudo zmanjšano ledvično funkcijo (očistek kreatinina < 20 ml/min oz. 0,33 ml/s) ni razpoložljivih informacij.

Zmanjšana jetrna funkcija

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro je v prvih dveh tednih zdravljenja priporočen začetni odmerek 10 mg dnevno. Glede na odziv posameznega bolnika lahko odmerek povečamo do največ 20 mg dnevno. Pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem jeter svetujemo previdnost in še posebej skrbno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

Slabi metabolizatorji CYP2C19

Za bolnike, za katere je znano, da slabo presnavljajo CYP2C19, je priporočljivi začetni odmerek v prvih dveh tednih zdravljenja 10 mg dnevno. Odmerek se lahko poveča do največ 20 mg dnevno, odvisno od odziva posameznega bolnika (glejte poglavje 5.2).

Prekinitveni simptomi ob prenehanju zdravljenja s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI – selective serotonin reuptake inhibitor)

Nenadni prekinitvi zdravljenja se je treba izogibati. Da bi zmanjšali tveganje za prekinitvene reakcije (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.8) je treba ob zaključku zdravljenja s citalopramom odmerek postopno zniževati v obdobju vsaj enega do dveh tednov. Če se po znižanju odmerka ali po prekinitvi zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, kaže morda razmisliti o nadaljevanju zdravljenja s prej predpisanim odmerkom. Nato lahko zdravnik nadaljuje z nižanjem odmerka, vendar bolj postopoma.

Način uporabe

Cipramil tablete se jemljejo v enkratnem dnevnom odmerku.

Cipramil tablete se lahko jemljejo kadarkoli čez dan ne glede na uživanje hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

MAOI (zaviralci monoaminoooksidaze)

V nekaterih primerih so se pojavili znaki podobni serotoninskemu sindromu.

Citaloprama se ne sme dajati bolnikom, ki dobivajo zaviralce monoaminooksidaze (MAOI), vključno s selegilinom v odmerkih, ki presegajo 10 mg/dan. Citaloprama se ne sme dajati še 14 dni po zaključku zdravljenja z ireverzibilnimi zaviralci MAO, po zaključku zdravljenja z reverzibilnimi zaviralci MAO (RIMA) pa toliko časa, kot je napisano v navodilih za zdravljenje z RIMA. Zdravljenje z zaviralci MAO se ne sme začeti še sedem dni po prenehanju uporabe citaloprama (glejte poglavje 4.5).

Citalopram je kontraindiciran v kombinaciji z linezolidom, razen če obstaja oprema za natančno opazovanje in nadzor krvnega tlaka (glejte poglavje 4.5).

Citalopram je kontraindiciran pri bolnikih, za katere vemo, da imajo podaljšan interval QT ali prirojen sindrom dolgega QT.

Citalopram je kontraindiciran skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za zdravljenje starejših bolnikov in tistih z zmanjšanim delovanjem jeter ali ledvic glejte poglavje 4.2.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Antidepresivnih zdravil ne smete uporabiti za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 leta. S samomorom povezana vedenja (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (večinoma nasilno vedenje, nasprotovalno vedenje in jeza) so bila v kliničnih preskušanjih pogosteje opažena pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni z antidepresivnimi zdravili, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Če se na podlagi klinične potrebe vseeno odločite za zdravljenje, morate bolnika natančno spremljati za pojav simptomov samomorilnosti.

Poleg tega manjkajo podatki o varnosti na dolgi rok pri otrocih in mladostnikih v zvezi z rastjo, dozorevanjem ter kognitivnim in vedenjskim razvojem.

Paradokсна tesnoba

Nekateri bolniki s panično motnjo lahko občutijo intenzivne simptome tesnobe na začetku zdravljenja z antidepresivi. Ta paradokсна reakcija običajno mine v prvih dveh tednih po začetku zdravljenja. Za zmanjšanje verjetnosti pojava paradokсне tesnobe se priporoča uporabo nizkih začetnih odmerkov (glejte poglavje 4.2).

Hiponatriemija

Hiponatriemija, je bila opisana kot redek neželeni učinek pri zdravljenju s SSRI, verjetno zaradi neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH) in se večinoma popravi po prekinitvi jemanja zdravila. Kaže, da je tveganje še posebej visoko pri starejših bolnicah.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje citalopram. Poleg tega pa se ta stanja lahko pojavijo sočasno s hudo depresivno motnjo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami je treba torej izvajati enake previdnostne ukrepe kot med zdravljenjem bolnikov s hudo depresivno motnjo.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s

psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Akatizija/psihomotorični nemir

Uporaba SSRI/SNRI je bila povezana z razvojem akatizije, za katero je značilen subjektivno neprijeten oziroma moteč nemir in potreba po pogostem gibanju, ki jo spremlja nezmožnost mirno sedeti ali stati. Najbolj verjetno se bo to pojavilo v prvih tednih zdravljenja. Za bolnike, pri katerih se razvijejo ti simptomi, je lahko zvišanje odmerka škodljivo.

Manija

Pri bolnikih z manično-depresivno boleznijo lahko pride do premika v smer manične faze. Če bolnik preide v manično fazo, je potrebno zdravljenje s citalopramom prekiniti.

Epileptični napadi

Epileptični napadi so možno tveganje pri antidepresivnih zdravilih. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo epileptični napadi je potrebno zdravljenje s citalopram prekiniti. Citalopramu se je potrebno izogibati pri bolnikih z nestabilno epilepsijo; bolnike z nadzorovano epilepsijo pa je potrebno natančno spremljati. V primeru povečane pogostnosti epileptičnih napadov, je potrebno zdravljenje s citalopramom prekiniti.

Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zdravljenje z zdravili iz skupine SSRI spremeni glikemični nadzor. Utegnila bi biti potrebna prilagoditev odmerka insulina in/ali peroralnih antidiabetikov.

Serotoninski sindrom

Pri bolnikih, ki so jemali zdravila iz skupine SSRI, so v redkih primerih poročali o pojavu serotoninskega sindroma. Kombinacija simptomov, kot so vznemirjenost, tremor, mioklonus in hipertermija lahko kažejo na razvoj tega stanja. Zdravljenje s citalopramom je potrebno takoj prekiniti ter uvesti simptomatično zdravljenje.

Serotoninergična zdravila

Citaloprama se ne sme uporabljati sočasno z zdravili, ki imajo serotoninergične učinke, na primer s sumatriptanom ali drugimi triptani, tramadolom, oksitriptanom in triptofanom.

Krvavitve

Pri zdravilih iz skupine SSRI so poročali o podaljšanju časa kožnih krvavitvev in/ali motenj pri strjevanju krvi, kot so na primer ekhimoze, ginekološke krvavitve, krvavitve iz prebavil ali druge krvavitve v koži ali sluznici (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila iz skupine SSRI, je torej potrebna previdnost, še zlasti ob hkratnem zdravljenju z zdravilnimi učinkovinami, za katere je znano da vplivajo na funkcijo trombocitov, ali drugimi zdravilnimi učinkovinami, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve, kot tudi pri bolnikih z motnjami pri strjevanju krvi v anamnezi (glejte poglavje 4.5).

EKT (elektrokonvulzivna terapija)

Klinične izkušnje s sočasnim zdravljenjem s SSRI in EKT so omejene, zato je priporočljiva previdnost.

Šentjanževka

Neželeni učinki so lahko pogostejši med sočasno uporabo citaloprama in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Zato se citaloprama in pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko, ne sme uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.5).

Odtegnitveni simptomi ob prenehanju zdravljenja z SSRI

Ob prenehanju zdravljenja, še zlasti če je to nenadno, se pogosto pojavijo odtegnitveni simptomi (glejte poglavje 4.8). V kliničnem preskušanju preprečevanja ponovitve bolezni so se neželeni učinki ob prenehanju zdravljenja s citalopramom pojavili pri 40 % bolnikov, pri bolnikih, ki so nadaljevali z jemanjem citaloprama, pa pri 20 %.

Tveganje za odtegnitvene simptome je lahko odvisno od številnih dejavnikov, vključno s trajanjem zdravljenja, odmerkom zdravila in hitrostjo nižanja odmerka. Najpogosteje so navajali naslednje neželene odzive: omotico, zaznavne motnje (vključno s parestezijami), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenost ali tesnoba, siljenje na bruhanje in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, potenje, glavobol, drisko, palpitacije, čustveno nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni, pri nekaterih bolnikih pa so lahko tudi resni.

Običajno se pojavijo v prvih nekaj dneh po prenehanju zdravljenja, zelo redko pa so poročali o teh simptomih tudi pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmerek.

Na splošno se ti simptomi sami omejijo in običajno izginejo v roku dveh tednov, vendar pa pri nekaterih posameznikih lahko trajajo dlje časa (2-3 mesece ali več). Glede na bolnikove potrebe je ob prenehanju zdravljenja torej priporočljivo postopno nižanje odmerka v obdobju več tednov ali mesecev (glejte "Odtegnitveni simptomi ob prenehanju zdravljenja z SSRI" in poglavje 4.2).

Psihoza

Zdravljenje psihotičnih bolnikov, ki imajo epizode depresije, lahko okrepi psihotične simptome.

Podaljšanje intervala QT

Ugotovljeno je bilo, da citalopram povzroča od odmerka odvisno podaljšanje intervala QT. V obdobju trženja so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularni aritmiji, vključno s torsades de pointes, zlasti pri bolnicah, pri bolnikih s hipokaliemijo ter pri bolnikih z že prej prisotnim podaljšanjem intervala QT ali drugo srčno boleznijo (glejte poglavja 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 in 5.1).

Previdnost je potrebna pri bolnikih s klinično pomembno bradikardijo, pri bolnikih z nedavnim akutnim miokardnim infarktom ali z nekompenzirano srčno odpovedjo.

Motnje elektrolitskega ravnovesja, kot sta hipokaliemija ali hipomagneziemija, povečajo tveganje za maligne aritmije, zato jih je potrebno urediti pred začetkom zdravljenja s citalopramom.

Kadar zdravimo bolnike s stabilno srčno boleznijo, kaže pred začetkom zdravljenja razmisliti o EKG preiskavi.

Če se med zdravljenjem s citalopramom pojavijo znaki srčne aritmije, je treba zdravljenje ukiniti in opraviti EKG preiskavo.

Glavkom zaprtega zakotja

Zdravila iz skupine SSRI vključno s citalopram imajo lahko vpliv na velikost očesne zenice, ki povzroči midriazo. Ta učinek midriaze ima potencial za zmanjšanje kota očesa, ki povzroča povečanje intraokularnega tlaka in glavkom zaprtega zakotja, še posebej pri bolnikih, ki so nagnjeni k temu. Zato je potrebna previdnost pri uporabi citaloprama pri bolnikih z glavkomom zaprtega zakotja ali anamnezo glavkoma.

Pomožne snovi

Tablete vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Na farmakodinamični ravni so poročali o primerih serotoninskega sindroma pri citalopramu, moklobemidu in buspironu.

Kontraindicirane kombinacije:

Zaviralci MAO

Sočasna uporaba citaloprama in zaviralcev MAO ima lahko za posledico hude neželene učinke, vključno s serotoninskim sindromom (glejte poglavje 4.3).

Poročali so o primerih resnih in včasih tudi smrtnih reakcijah pri bolnikih, ki so zdravila iz skupine SSRI jemali v kombinaciji z zaviralci monoaminoksidaze (MAO), vključno z ireverzibilnim zaviralcem MAO selegilinom, reverzibilnim zaviralcem MAO linezolidom in moklobemidom in pri bolnikih, katerim je bilo zdravljenje s SSRI prekinjeno pred kratkim in uvedeno tovrstno zdravljenje z zaviralci MAO. V nekaterih primerih so se pojavili znaki, podobni serotoninskemu sindromu. Simptomi medsebojnega delovanja zdravilne učinkovine z zaviralcem MAO vključujejo: agitacijo, tremor, mioklonus in hipertermijo.

Podaljšanje intervala QT

Farmakokinterične in farmakodinamične študije, ki bi primerjale citalopram in druga zdravila, ki podaljšajo interval QT, niso bile opravljene. Aditivnega učinkovanja citaloprama in teh zdravil ni mogoče izključiti, zato je kontraindicirana sočasna uporaba citaloprama in zdravil, ki podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki razreda IA in III, antipsihotiki (npr. derivati fenotiazina, pimozid, haloperidol), triciklični antidepresivi, določena antimikrobna sredstva (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin IV, pentamidin, zdravila proti malariji, zlasti halofantrin), določeni antihistaminiki (astemizol, mizolastin) itd.

Pimozid

Sočasna uporaba enega odmerka pimozida 2 mg je pri osebah, ki so se 11 dni zdravile s 40 mg/dan z racemnim citalopramom, povzročila povečanje AUC in C_{max} pimozida, čeprav ne konsistentno v celotni študiji. Sočasna uporaba pimozida in citaloprama je povzročila srednje povečanje intervala QT_c za približno 10 msec. Zaradi interakcije, ki so jo opazili pri nizkem odmerku pimozida, je sočasna uporaba citaloprama in pimozida kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost:

Selegilin (selektivni zaviralec MAO-B)

Farmakokinetična in farmakodinamična študija interakcije pri sočasni uporabi citaloprama (20 mg dnevno) in selegilina (10 mg dnevno) (selektivni zaviralec MAO-B) ni pokazala klinično pomembnih interakcij. Sočasna uporaba citaloprama in selegilina (v odmerkih nad 10 mg dnevno) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Serotonergična zdravila

Litij in triptofan

V kliničnih študijah, v katerih so bolniki dobivali citalopram sočasno z litijem, niso odkrili farmakodinamičnih interakcij. Vendar pa obstajajo poročila, ki navajajo močnejše učinke ob sočasnem jemanju SSRI in litija oziroma triptofana, zato je tudi pri sočasni uporabi citaloprama in omenjenih zdravil potrebna previdnost. Potrebno je nadaljevati z rednim spremljanjem ravni litija v krvi.

Sočasna uporaba serotonergičnih zdravil (npr. tramadola ali sumatriptana) lahko privede do močnejših učinkov, povezanih s 5-HT.

Dokler ni na voljo nadaljnjih informacij, sočasna uporaba citaloprama in agonistov 5-HT, kot so sumatriptan in drugi triptani, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Šentjanževka

Med SSRI in zeliščnim pripravkom iz šentjanževke (*Hypericum perforatum*) lahko pride do dinamičnih interakcij, ki povzročijo povečanje neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetične interakcije niso bile raziskane.

Krvavitve

Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z antikoagulanti, zdravili, ki vplivajo na funkcijo trombocitov, kot so na primer nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), acetilsalicilna kislina, dipiridamol in tiklopidin ali druga zdravila (na primer atipični antipsihotiki), ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

EKT (elektrokonvulzivna terapija)

Ni kliničnih študij, s katerimi bi ugotavljali tveganja ali koristi kombinirane uporabe elektrokonvulzivne terapije (EKT) in citaloprama (glejte poglavje 4.4).

Alkohol

Med citalopramom in alkoholom niso dokazali nobenih farmakodinamičnih ali farmakokinetičnih interakcij. Kljub temu, kombinacija alkohola in citaloprama ni priporočljiva.

Zdravila, ki povzročajo hipokaliemijo/hipomagneziemijo

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravil, ki povzročajo hipokaliemijo/hipomagneziemijo, ker ti pogoji povečajo tveganje za maligne aritmije (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki znižujejo prag za pojav epileptičnih napadov

Zdravila iz skupine SSRI lahko znižajo prag za pojav epileptičnih napadov. Previdnost je priporočljiva kadar se sočasno uporabljajo druga zdravila, ki lahko znižajo prag za pojav epileptičnih napadov (na primer antidepresivi (SSRI), nevroleptiki (tioksanteni in butirofenoni), meflokin, bupropion in tramadol).

Farmakokinetične interakcije

Biotransformacija citaloprama v demetilcitalopram poteka prek izoencimov sistema citokrom P450: CYP2C19 (približno 38 %), CYP3A4 (približno 31 %) in CYP2D6 (približno 31 %). Dejstvo, da se citalopram presnavlja preko več kot enega CYP encima pomeni, da je zaviranje njegove biotransformacije manj verjetno, ker se zaviranje enega encima lahko kompenzira z drugim encimom. Zato ima sočasna uporaba citaloprama z drugimi zdravili v klinični praksi zelo nizko verjetnost nastanka farmakokinetičnih interakcij z zdravili.

Hrana

Hrana naj ne bi vplivala na absorpcijo in druge farmakokinetične lastnosti citaloprama.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko citaloprama

Sočasna uporaba ketokonazola (močen zaviralec CYP3A4) ni spremenila farmakokinetike citaloprama.

Farmakokinetična študija interakcije litija in citaloprama ni pokazala kakršnihkoli farmakokinetičnih interakcij (glej zgoraj).

Cimetidin

Cimetidin, znan zaviralec encimov, je povzročil zmerno povečanje povprečne koncentracije citaloprama v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri uporabi citaloprama v kombinaciji s cimetidinom je priporočljiva previdnost. Sočasna uporaba escitaloprama (aktivnega enantiomera citaloprama) in omeprazola v odmerku 30 mg enkrat dnevno (zaviralec CYP2C19) je imelo za posledico zmerno (približno 50 %) povečanje plazemske koncentracije escitaloprama. Zato je potrebna previdnost, kadar se uporablja sočasno z zaviralci CYP2C19 (npr. omeprazolom, esomeprazolom, fluvoksaminom, lansoprazolom, tiklopidinom) ali cimetidinom. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka.

Metoprolol

Escitalopram (aktivni enantiomer citaloprama) je zaviralec encima CYP2D6. Previdnost je priporočljiva kadar se citalopram daje sočasno z zdravili, ki se v glavnem presnavljajo s pomočjo tega encima in imajo majhno terapevtsko širino, npr. flekainid, propafenon in metoprolol (kadar se

uporablja pri srčnem popuščanju), ali nekatera na osrednji živčni sistem delujoča zdravila, ki se presnavljajo pretežno preko CYP2D6, npr. antidepressivi kot na primer dezipramin, klomipramin in nortriptilin ali antipsihotiki kot risperidon, tioridazin in haloperidol. Utegnilo bi biti potrebno prilagajanje odmerkov. Sočasno dajanje skupaj z metoprololom je imelo za posledico dvakratno povečanje ravni metoprolola v plazmi, vendar se ni statistično značilno povečal učinek metoprolola na krvni pritisk in srčni utrip.

Vpliv citaloprama na druga zdravila

Farmakokinetična in farmakodinamična študija interakcij je pri sočasni uporabi citaloprama in metoprolola (substrat CYP2D6) pokazala dvakratno povečanje koncentracij metoprolola, ne pa tudi statistično pomembnega povečanja učinka metoprolola na krvni tlak in srčni ritem pri zdravih prostovoljcih.

Citalopram in demetilcitalopram sta neznatna zaviralca CYP2C9, CYP2E1 in CYP3A4 ter le šibka zaviralca CYP1A2, CYP2C19 in CYP2D6 v primerjavi z drugimi SSRI, ki veljajo za pomembne zaviralce.

Levomepromazin, digoksin, karbamazepin

Pri sočasni uporabi citaloprama in substratov CYP1A2 (klozapin in teofilin), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (imipramin in mefenitoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptilin, risperidon) in CYP3A4 (varfarin, karbamazepin (in njegov metabolit karbamazepin epoksid) in triazolam) tako ni bilo opaziti nobenih ali zelo majhne, klinično nepomembne, spremembe.

Nobenih farmakokinetičnih interakcij ni bilo opaženih med citalopramom in levomepromazinom ali digoksinom (kar kaže, da citalopram niti ne inducira niti ne zavira P-glikoproteina).

Desipramin, imipramin

V farmakokinetični študiji niso dokazali nobenega učinka ne na ravni citaloprama, ne na ravni imipramina, čeprav se je raven desipramina, primarnega metabolita imipramina, povišala. Ko je desipramin uporabljen v kombinaciji s citalopramom, je bilo opaziti povečanje plazemske koncentracije desipramina. Morda bo potrebno znižanje odmerka desipramina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Objavljeni podatki o nosečnicah (več kot 2500 obravnavanih nosečnic) nakazujejo, da ni toksičnih deformacij pri plodu in nedonošenčkih. Kljub temu, citaloprama ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno in le po tehtnem premisleku o tveganju in koristih.

Potrebno je opazovati novorojenčke mater, ki z jemanjem citaloprama nadaljujejo tudi v kasnejših obdobjih nosečnosti, še zlasti v tretjem trimesečju. Nenadnemu prenehanju zdravljenja med nosečnostjo se je treba izogibati.

Pri novorojenčkih žensk, ki so v kasnejših obdobjih nosečnosti jemale SSRI/SNRI, lahko pride do naslednjih simptomov: dihalna stiska, cianoza, apneja, epileptični napadi, nestabilna telesna temperatura, težave pri hranjenju, bruhanje, hipoglikemija, hipertenzija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, drgetanje, razdražljivost, otopelost, neprestan jok, zaspanost in težave s spanjem. Ti simptomi bi lahko bili posledica bodisi serotonergičnih učinkov bodisi odtegnitvenih simptomov. V večini primerov do zapletov pride takoj ali kmalu (<24 ur) po rojstvu.

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba SSRI v nosečnosti, zlasti v pozni nosečnosti, poveča tveganje za nastanek perzistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčku (PPHN - persistent pulmonary hypertension in the newborn). Opazovano tveganje je bilo približno 5 primerov na 1.000 nosečnosti. V splošni populaciji se na 1.000 nosečnosti pojavi od 1 do 2 primera PPHN.

Dojenje

Citalopram se izloča v materino mleko. Ocenjeno je, da bo dojenček prejel približno 5 % na telesno težo preračunanega materinega dnevnega odmerka (izraženega v mg/kg). Pri otrocih niso opisali nobenih zapletov (ali kvečjemu le zelo majhne). Vseeno pa obstoječi podatki ne zadoščajo za oceno tveganja za otroka.

Priporočljiva je previdnost.

Plodnost

Podatki pri živalih so pokazali, da citalopram lahko vpliva na kakovost sperme (glejte poglavje 5.3). Poročila primerov pri ljudeh, ki so jemali nekatere SSRI so pokazala, da je učinek na kakovost sperme reverzibilen. Vpliv na plodnost pri človeku doslej še ni bil opažen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Citalopram ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Psihoaktivna zdravila lahko zmanjšajo sposobnost za sprejemanje odločitev in ukrepanje v nujnih primerih. Bolnike je treba seznaniti s temi učinki in jih je treba opozoriti, da lahko zdravilo vpliva na njihove sposobnosti vožnje motornega vozila ali delo s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so jih opazili v zvezi s citalopramom, so na splošno blagi in prehodni. Najpogostejši so v prvem oziroma v prvih dveh tednih zdravljenja, nato pa navadno minejo. Neželeni učinki so prikazani na podlagi priporočenih izrazov MedDRA.

Pri naslednjih odzivih so ugotovili odvisnost od odmerka: močnejše potenje, suha usta, nespečnost, zaspanost, driska, siljenje na bruhanje in utrujenost.

Tabela prikazuje odstotni delež neželenih učinkov, povezanih s SSRI in/ali citalopramom, ki so jih opazili bodisi pri ≥ 1 % bolnikov v dvojno slepih, s placebom kontroliranih raziskavah, ali v obdobju trženja. Pogostnost je opredeljena takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Neznana	Trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	Neznana	Preobčutljivost, anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	Neznana	Neustrezno izločanje ADH
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	Zmanjšan tek, zmanjšanje telesne mase
	Občasni	Povečan tek, povečanje telesne mase
	Redki	Hiponatriemija
	Neznana	Hipokaliemija
Psihiatrične motnje	Pogosti	Vznemirjenost, zmanjšana spolna sla, tesnoba, živčnost, zmedenost, nenormalni orgazem (ženske), nenormalne sanje
	Občasni	Agresivnost, depersonalizacija, halucinacije, manija
	Neznana	Panični napad, bruksizem, nemir, samomorilno obnašanje in razmišljanje o samomoru ¹
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	Zaspanost, nespečnost, glavobol

	Pogosti	Tremor, parestezija, vrtoglavica, motnje pozornosti
	Občasni	Sinkopa
	Redki	Grand mal konvulzije, diskinezija, motnje okusa
	Neznana	Konvulzije, serotoninški sindrom, ekstrapiramidne motnje, akatizija, motnje gibanja
Očesne bolezni	Občasni	Midriaza
	Neznana	Motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	Tinitus
Srčne bolezni	Občasni	Bradikardija, tahikardija
	Neznana	Podaljšanje QT intervala, ventrikularna aritmija, vključno s torsades de pointes
Žilne bolezni	Redki	Krvavitve
	Neznana	Ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	Zehanje
	Neznana	Epistaksa
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	Suha usta, siljenje na bruhanje
	Pogosti	Driska, bruhanje, zaprtost
	Neznana	Krvavitve v prebavilih (vključno z rektalno krvavitvijo)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Redki	Hepatitis
	Neznana	Neustrezne vrednosti jetrnih testov
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	Močnejše potenje
	Pogosti	Srbenje
	Občasni	Koprivnica, alopecija, kožni osip, purpura, preobčutljivost za svetlobo
	Neznana	Ekhimoza, angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	Mialgija, artralgija
Bolezni sečil	Občasni	Zastoj urina
Motnje reprodukcije in dojk	Pogosti	Impotenca, motnje ejakulacije, nezmožnost ejakulacije
	Občasni	Ženske: menoragija
	Neznana	Ženske: metroragija Moški: priapizem, galaktoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	Utrujenost
	Občasni	Edem
	Redki	Pireksija

Število bolnikov: citalopram / placebo = 1346 / 545

¹Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s citalopramom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno obnašanje (glejte poglavje 4.4).

Zlomi kosti

Epidemiološke študije, izvedene pri bolnikih, starih 50 let ali več, kažejo povečano tveganje za zlome kosti pri bolnikih, ki jemljejo SSRI in triciklične antidepresive (TCA). Mehanizem, ki privede do tega tveganja, ni znan.

Podaljšanje intervala QT

V obdobju trženja so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularnih aritmijah, vključno s torsades de pointes, pretežno pri bolnicah, pri bolnikih s hipokaliemijo, ter pri bolnikih z že

prej prisotnim podaljšanjem intervala QT ali drugo boleznijo srca (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 in 5.1).

Odtegnitveni simptomi ob prenehanju zdravljenja

Prenehanje zdravljenja s citalopramom (še zlasti če je nenadno) običajno privede do odtegnitvenih simptomov. Najpogosteje so navajali naslednje neželene reakcije: omotico, zaznavne motnje (vključno s parestezijami), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenost ali tesnoba, siljenje na bruhanje in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, potenje, glavobol, drisko, palpitanje, čustveno nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Na splošno so ti dogodki blagi do zmerni in preidejo sami od sebe, pri nekaterih bolnikih pa so lahko hudi in/ali trajajo dlje časa. Ko zdravljenje s citalopramom ni več potrebno, je torej priporočljivo izvesti postopno prenehanje z nižanjem odmerkov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Toksičnost

Podrobni klinični podatki o prekomernem odmerku citaloprama so omejeni in v veliko primerih gre za sočasni prekomerni odmerek drugih zdravil/alkohola. Poročali so sicer o smrtnih primerih po prekomernem odmerku samega citaloprama, vendar je šlo v večini smrtnih primerov za sočasni prekomerni odmerek več zdravil.

Simptomi

Pri prekomernih odmerkih citaloprama, o katerih so poročali, so bili prisotni naslednji simptomi: konvulzije, tahikardija, zaspanost, podaljšanje intervala QT, koma, bruhanje, tremor, hipotenzija, srčni zastoj, siljenje na bruhanje, serotoninški sindrom, vznemirjenost, bradikardija, omotica, kračni blok, podaljšanje intervala QRS, hipertenzija, midriaza, torsades de pointes, otopelost, potenje, cianoza, hiperventilacija, atrijska in ventrikularna aritmija.

Zdravljenje

Specifičnega antidota za citalopram ni. Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. V poštevek pride aktivno oglje in osmotsko delujoče odvajalo (na primer natrijev sulfat) in izpraznitev želodca. Če je bolnikova zavest motena, je potrebna intubacija. Spremljati je treba EKG in vitalne znake.

Pri bolnikih s kongestivno odpovedjo srca/bradikardijami, pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki podaljšajo interval QT, ali pri bolnikih s presnovnimi spremembami, npr. z okvaro jeter je v primeru prevelikega odmerka priporočljiv EKG nadzor.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodimicne lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidepresivi, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina

Oznaka ATC: N 06 AB 04

Mehanizem delovanja

Biokemične in vedenjske raziskave so pokazale, da je citalopram močan zaviralec privzema serotonina (5-HT). Dolgotrajno zdravljenje s citalopramom ne povzroči tolerance na zaviranje privzema serotonina (5-HT).

Citalopram je zelo selektiven zaviralec ponovnega privzema serotonina (SSRI), brez oziroma z minimalnim učinkom na privzem noradrenalina (NA), dopamina (DA) in gamaaminomaslene kisline (GABA).

V nasprotju z mnogimi tricikličnimi antidepresivi in nekaterimi novejšimi SSRI citalopram nima oziroma ima zelo majhno afiniteto za vezavo na vrsto receptorjev, vključno s 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminskimi D₁ in D₂ receptorji, α_1 , α_2 , β adrenergičnimi receptorji, histaminskimi H₁, holinergičnimi muskarinskimi,

benzodiazepinskimi in opioidnimi receptorji. Vrsta funkcionalnih *in vitro* poskusov na izoliranih organih, kakor tudi *in vivo* funkcionalni poskusi, so potrdili odsotnost receptorske afinitete. Ta odsotnost učinkov na receptorje bi lahko pojasnila, zakaj povzroča citalopram manj tradicionalnih neželenih učinkov kot so suha usta, motnje uriniranja in defeciranja, meglen vid, zaspanost, kardiotoksičnost in ortostatična hipotenzija.

Vsi glavni presnovki citaloprama so vsi SSRI, čeprav so razmerja njihove moči in selektivnosti nižja od citalopramovega. Kljub temu so razmerja selektivnosti presnovkov višja kot pri mnogih novejših SSRI. Presnovki ne prispevajo k skupnemu antidepresivnemu učinku.

Farmakodinamični učinki

Zaviranje faze spanja s hitrim očesnim gibanjem (REM) velja za napovednik antidepresivne aktivnosti. Podobno kot triciklični antidepresivi, drugi SSRI in zaviralci MAO citalopram zavira REM spanje in povečuje obdobje globokega spanja s počasnimi valovi.

Kljub temu, da se citalopram ne veže na opioidne receptorje, krepi protibolečinski učinek najpogosteje uporabljenih opiatnih analgetikov.

Pri ljudeh citalopram ne okvari kognitivnega (intelektualnega) in psihomotoričnega funkcioniranja in nima oziroma ima le minimalne sedativne učinke, bodisi sam ali v kombinaciji z alkoholom.

V raziskavi enkratnega odmerka pri prostovoljcih citalopram ni zmanjšal toka slin in v nobeni raziskavi, opravljeni z zdravimi prostovoljci, ni pomembno vplival na kardiovaskularne parametre. Citalopram ne vpliva na plazemsko koncentracijo ravnega hormona. Citalopram, tako kot drugi SSRI, lahko poveča plazemsko koncentracijo prolaktina zaradi stimulacije serotoninskega sistema, kar pa klinično ni pomembno.

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani EKG študiji pri zdravih osebah je bila sprememba QTc glede na izhodiščno vrednost (popravek Fridericia) 7,5 (90 %IZ 5,9-9,1) msec pri odmerku 20 mg dnevno in 16,7 (90 %IZ 15,0-18,4) msec pri odmerku 60 mg dnevno (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 in 4.9).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija je skoraj popolna in ni odvisna od uživanja hrane (povprečni T_{max} 3 ure). Oralna biorazpoložljivost je približno 80 %.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve (V_d)_β je približno 12-17 l/kg. Vežanje na plazemske beljakovine je pri citalopramu in njegovih glavnih presnovkih manj kot 80 %.

Biotransformacija

Citalopram se presnavlja v aktivne presnovke demetilcitalopram, didemetilcitalopram, citalopram-N-oksidi in v neaktivni deaminirani derivat propionske kisline. Vsi aktivni presnovki so prav tako SSRI, a so šibkejši od matične spojine. V plazmi je prevladujoča sestavina nespremenjeni citalopram. Koncentracije demetilcitaloprama in didemetilcitaloprama so običajno 30-50 % oziroma 5-10 % koncentracije citaloprama. Biotransformacija citaloprama v demetilcitalopram poteka preko CYP2C19 (približno 38 %), CYP3A4 (približno 31 %) in CYP2D6 (približno 31 %).

Izločanje

Eliminacijski razpolovni čas ($T_{1/2\beta}$) je približno poldrugi dan, sistemski plazemski očistek citaloprama (Cl_s) je približno 0,3-0,4 l/min oziroma 5-6,6 ml/s, peroralni plazemski očistek (Cl_{oral}) pa približno 0,4 l/min oziroma 6,6 ml/s.

Citalopram se v glavnem izloča skozi jetra (85 %), preostanek (15 %) pa skozi ledvice; 12-23 % dnevnega odmerka se v obliki nespremenjenega citaloprama izloči v urinu. Jetrni (rezidualni) očistek je približno 0,3 l/min oz. 5 ml/s, ledvični očistek pa približno 0,05-0,08 l/min (0,8-1,3 ml/s).

Linearnost

Kinetika je linearna. Stanje plazemskega ravnovesja je doseženo v 1 do 2 tednih. Povprečne koncentracije 300 nmol/l (165-405 nmol/l) so dosežene ob dnevnem odmerku 40 mg.

Starejši bolniki (> 65 let)

Pri starejših bolnikih so zaradi upočasnjene metabolizma ugotovili daljši razpolovni časi (1,5 do 3,75 dni) in nižje vrednosti očistkov (0,08-0,3 l/min oziroma 1,3-5 ml/s). Ob enakem odmerku so bile pri starejših ravnovesne vrednosti približno dvakrat višje kot pri mlajših.

Zmanjšana jetrna funkcija

Citalopram se pri bolnikih z zmanjšano jetrno funkcijo počasneje izloča. Razpolovni čas citaloprama je približno dvakrat daljši, koncentracije plazemskega ravnovesja citaloprama pa so ob enakem odmerku dvakrat večje kot pri bolnikih z normalno jetrno funkcijo.

Zmanjšana ledvična funkcija

Citalopram se pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšano ledvično funkcijo izloča počasneje, kar pa ne vpliva bistveno na farmakokinetiko citaloprama. Ni razpoložljivih informacij o zdravljenju bolnikov s hudo zmanjšano ledvično funkcijo (očistek kreatinina <20 ml/min oz. 0,3 ml/s).

Polimorfizem

In vivo raziskave so pokazale, da presnova citaloprama ne kaže klinično pomembnega polimorfizma sparteinske/debrizokvinske oksidacije (CYP2D6). Pri CYP2C19 je, kot previdnostni ukrep, potrebno upoštevati začetni odmerek 10 mg pri znanih slabih metabolizatorjih.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Ni jasnega razmerja med plazemsko koncentracijo citaloprama in terapevtskim učinkom ali neželenimi učinki. Presnovki ne prispevajo k skupnemu antidepresivnemu učinku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Akutna toksičnost citaloprama je nizka.

Kronična toksičnost

V raziskavah kronične toksičnosti ni bilo zaskrbljujočih ugotovitev, ki bi vplivale na terapevtsko uporabo citaloprama.

Raziskave reproduktivnosti

Glede na podatke, dobljene v raziskavah reproduktivne toksičnosti (faze I, II in III), ni razlogov, da bi bilo potrebno posvečati posebno pozornost uporabi citaloprama pri ženskah v rodni dobi.

Raziskave embriotoksičnosti pri podganah z odmerki 56 mg/kg dnevno, ki povzročajo toksičnost pri materi, so pokazale nepravilnosti kosti v predelu hrbtenice in reber. Plazemske koncentracije pri materi so bile dva do trikrat višje od terapevtskih pri ljudeh. Pri podganah citalopram ni vplival na rodnost, nosečnost ali poporodni razvoj, vendar pa je zmanjšal porodno težo mladičev. Citalopram in njegovi presnovki dosežejo fetalne koncentracije, ki so 10 do 15 krat večje od koncentracij pri materi.

Podatki pri živalih so pokazali, da citalopram povzroči zmanjšanje indeksa plodnosti in indeksa nosečnosti, zmanjšanje števila implantacij in nenormalno spermo pri izpostavljenosti, ki presega izpostavljenost pri ljudeh.

Mutagenost in kancerogenost

Citalopram nima mutagenih ali kancerogenih potencialov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

koruzni škrob

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

kopovidon

glicerol (E422), 85 odstotni

premrežen natrijev karmelozat

magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza 5

makrogol 400

titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 28 tabletami (2 x 14 tablet v pretisnem omotu; prozorni, PVC/PVdC/Al pretisni omot).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lundbeck Pharma d.o.o.

Titova cesta 8

2000 Maribor

Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-537/09

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

22.04.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24.04.2013