

1. IME ZDRAVILA

Oropram 10 mg filmsko obložene tablete
Oropram 20 mg filmsko obložene tablete
Oropram 30 mg filmsko obložene tablete
Oropram 40 mg filmsko obložene tablete
Oropram 60 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Oropram 10 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 12,495 mg citalopramijevega bromida, kar ustreza 10 mg citaloprama.
Oropram 20 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 24,99 mg citalopramijevega bromida, kar ustreza 20 mg citaloprama.
Oropram 30 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 37,485 mg citalopramijevega bromida, kar ustreza 30 mg citaloprama.
Oropram 40 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 49,98 mg citalopramijevega bromida, kar ustreza 40 mg citaloprama.
Oropram 60 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 74,97 mg citalopramijevega bromida, kar ustreza 60 mg citaloprama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

Oropram 10 mg: okrogle, bikonveksne 6-mm obložene bele tablete brez zareze
Oropram 20 mg: okrogle, bikonveksne 8-mm obložene bele tablete z zarezo na obeh straneh in zarezi ob strani
Oropram 30 mg: okrogle, bikonveksne 9-mm obložene bele tablete z zarezo na obeh straneh in zarezi ob strani
Oropram 40 mg: okrogle, bikonveksne 10-mm obložene bele tablete z zarezo na obeh straneh in zarezi ob strani
Oropram 60 mg: ovalne, bikonveksne obložene bele tablete velikosti (8,2 do 8,8) x 16 mm z zarezo

Tablete z 20, 30, 40 in 60 mg je mogoče razdeliti na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje depresivnih epizod v začetni fazi in kot vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje recidivov/ponovitev.
- Zdravljenje panične motnje z agorafobijo ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Oropram je treba vzeti v enem dnevnem odmerku zjutraj ali zvečer peroralno. Tablete je mogoče vzeti s hrano ali brez nje, zaužiti pa jih je treba s tekočino.

Odrasli

Zdravljenje depresije

Običajni odmerek je 20 mg na dan v enkratnem odmerku. Po potrebi je odmerek mogoče zvečati do 40 mg na dan, odvisno od bolnikovega individualnega odziva. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 60 mg.

Antidepresivnega učinka ni pričakovati prej kot vsaj dva tedna po začetku zdravljenja. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ni bolnik od 4 do 6 mesecev brez simptomov.

Zdravljenje panične motnje

Prvi teden je priporočljivo uporabljati enkratni odmerek 10 mg na dan, da bi se izognili paradoksnim reakcijam (tj. paniki, anksioznosti); pozneje je odmerek mogoče zvečati na 20 mg na dan. Prvi terapevtski učinki se po navadi pojavijo po 2 do 4 tednih. Odmerek je mogoče še zvečati do 60 mg na dan, odvisno od bolnikovega individualnega odziva. Do polnega terapevtskega odziva lahko minejo 3 meseci. Nadaljevanje zdravljenja utegne biti potrebno nekaj mesecev. Izsledkov kliničnih študij učinkovitosti, daljših od 6 mesecev, ni dovolj.

Starejši bolniki (> 65 let):

Zdravljenje depresije:

Priporočeni odmerek je 20 mg na dan.

Potem je odmerek mogoče zvečati glede na bolnikov individualni odziv do največ 40 mg na dan.

Zdravljenje panične motnje:

Začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Po enem tednu je odmerek mogoče zvečati na 20 mg na dan. Glede na bolnikov individualni odziv je odmerek mogoče zvečati do največ 40 mg na dan. Odmerke nad 30 mg je treba uporabiti le po natančnem razmisleku.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let:

Citaloprama ne smete uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšano delovanje ledvic:

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Previdnost je potrebna pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min, glejte poglavje 5.2).

Zmanjšano delovanje jeter:

Pri bolnikih z okvaro jeter mora biti začetni odmerek 10 mg na dan. Odmerek ne sme preseči 30 mg na dan. Te bolnike morate klinično spremljati (glejte poglavje 4.4).

Počasni presnavljalci glede na CYP2C19:

Pri počasnih presnavljalcih glede na CYP2C19 je prva dva tedna zdravljenja priporočljivo uporabljati začetni odmerek 10 mg na dan. Pozneje je mogoče odmerek zvečati na 20 mg, odvisno od uspeha zdravljenja (glejte poglavje 5.2).

Odtegnitveni simptomi po prekinitvi:

Nenadnemu prenehanju uporabe se morate izogniti. V primeru prenehanja zdravljenja s citalopramom morate odmerek zmanjšati postopoma v obdobju najmanj enega do dveh tednov, da boste zmanjšali tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če se po zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, pride v poštev ponovno jemanje pred tem uporabljanega odmerka. Potem lahko zdravnik nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopno.

Za drugačne režime odmerjanja morate predpisati ustrezne jakosti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).
- MAOI (zaviralci monoaminooksidaze)
- Nekateri primeri so imeli značilnosti podobne serotoniniskemu sindromu.
- Citaloprama ne smejo dobiti bolniki, ki jemljejo zaviralce monoaminooksidaze (MAO), vključno s selegilinom v dnevni odmerki več kot 10 mg na dan.
- Bolniki citaloprama ne smejo vzeti še štirinajst dni po koncu uporabe ireverzibilnega zaviralca MAO oz. še toliko časa, kot to po prekinitvi reverzibilnega zaviralca MAO določajo njegova navodila za predpisovanje. Zaviralcev MAO ne smete uvesti sedem dni po koncu zdravljenja s citalopramom (glejte poglavje 4.5).
- Kombinacija citaloprama in linezolida je kontraindicirana, razen če obstaja možnost za natančno opazovanje in spremljanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.5)

- Citaloprama ne smejo dobiti bolniki, ki jemljejo pimozid (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Citalopram morate predpisati v najmanjši učinkoviti količini, da boste čim bolj zmanjšali tveganje za preveliko odmerjanje.

Zdravljenje starejših bolnikov in bolnikov z zmanjšanim delovanjem ledvic in jeter, glejte poglavje 4.2.

Naslednja posebna opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za celotno terapevtsko skupino selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Citaloprama ne smete uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. S samomorom povezana vedenja (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (večinoma nasilno vedenje, nasprotno vedenje in jeza) so bila v kliničnih preskušanjih pogostejša pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antidepresivi, kot med tistimi, ki so jemali placebo. Če se zaradi klinične potrebe kljub temu odločite za zdravljenje, morate bolnika natančno nadzorovati glede samomorilnih simptomov. Poleg tega pri otrocih in mladostnikih ni podatkov o dolgoročni varnosti, kar zadeva rast, odraščanje ter kognitivni in vedenjski razvoj.

Paradokсна anksioznost

Nekaterim bolnikom s panično motnjo se simptomi anksioznosti na začetku zdravljenja z antidepresivi zvečajo. Ta paradokсна reakcija po navadi izzveni v 2 tednih redne uporabe zdravila. Priporočljivo je uporabiti majhen začetni odmerek, da bi zmanjšali verjetnost paradoksalnega anksiogenega učinka (glejte poglavje 4.2).

Konvulzivni napadi

Ob uporabi antidepresivov obstaja potencialno tveganje za pojav konvulzivnih napadov. Če se bolniku pojavijo konvulzivni napadi, morate uporabo citaloprama prekiniti. Uporabi selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina se morate izogibati pri bolnikih z nestabilno epilepsijo, uporabo pri bolnikih z urejeno epilepsijo pa morate natančno spremljati. Selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina morate ukiniti, če se pogostnost konvulzivnih napadov zveča.

Manija

Pri bolnikih z boleznijo manične depresije v anamnezi morate selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina uporabljati previdno. Pojavi se lahko premik v smer manične faze. Če bolnik prehaja v manično fazo, morate uporabo selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina prekiniti.

Sladkorna bolezen

Pri sladkornih bolnikih lahko selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina vplivajo na urejenost glikemije. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka insulina in/ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

Samomor/samomorilne misli

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.

Večje tveganje za dogodke, povezane s samomorom, lahko spremlja tudi druga psihiatrična stanja, za katera se predpisuje citalopram. Poleg tega se ta stanja lahko pojavijo sočasno s hudo depresivno motnjo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami so zato potrebni enaki previdnostni ukrepi kot med zdravljenjem bolnikov z veliko depresivno motnjo.

Znano je, da je tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora večje pri bolnikih, ki imajo v anamnezi dogodke, povezane s samomorom, oz. bolnikih z znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, zato je treba takšne bolnike 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

Uporabo selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina oz. serotonina-noradrenalina je spremljal nastanek akatizije, za katero sta značilna subjektivno neprijeten ali zoprni nemir ter potreba po gibanju, pogosto hkrati z bolnikovo nezmožnostjo, da bi stal ali sedel pri miru. Pojav tega je najverjetnejši v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, pri katerih se pojavijo ti simptomi, lahko zvečanje odmerka škoduje.

Hiponatriemija

Redko so med uporabo selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina poročali o hiponatriemiji, ki se verjetno pojavi zaradi neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH) in po prenehanju zdravljenja večinoma mine. Previdnost je potrebna pri bolnikih z večjim tveganjem, npr. pri starejših bolnikih, bolnikih s cirozo in bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki povzročajo hiponatriemijo. Tveganje je zlasti večje pri starejših bolnicah.

Krvavitev

Med zdravljenjem z nekaterimi selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina so poročali o podaljšanju časa krvavitve in/ali motnje strjevanja krvi, npr. ekhimoze, ginekološke krvavitve, krvavitve v prebavila in druge kožne ali sluznične krvavitve (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina, zlasti sočasno z učinkovinami, ki vplivajo na delovanje trombocitov, ali drugimi učinkovinami, ki zvečajo tveganje krvavitve, in pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi v anamnezi (glejte poglavje 4.5).

Serotoninski sindrom

Previdnost je priporočljiva med hkratno uporabo citaloprama in serotoninergično delujočih zdravil, npr. sumatriptana ali drugih triptanov, linezolida, tramadola in triptofana. Med hkratnim jemanjem selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina in serotoninergičnih zdravil se je v redkih primerih pojavil serotoninski sindrom. Nastanek te motnje lahko nakazuje kombinacija simptomov, kot so agitiranost, tremor, mioklonus in hipertermija. Zdravljenje s citalopramom je treba takoj prekiniti in iveriti simptomatsko zdravljenje.

Šentjanževka

Sočasna uporaba selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko zveča pogostost neželenih reakcij. Zato se citaloprama in pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko, ne sme jemati sočasno (glejte poglavje 4.5).

Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Kliničnih izkušenj s sočasno uporabo citaloprama in elektrokonvulzivne terapije je malo, zato je priporočljiva previdnost.

Reverzibilni selektivni zaviralci MAO

Kombinacija citaloprama z zaviralci MAO-A na splošno ni priporočljiva zaradi tveganja pojava serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.5).

Za informacije o sočasnem zdravljenju z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci MAO glejte poglavje 4.5.

Psihoza

Zdravljenje psihotičnih bolnikov z depresivnimi epizodami lahko zveča psihotične simptome.

Okvara ledvic

Citaloprama ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min), ker o uporabi pri takšnih bolnikih ni informacij (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je priporočljivo uporabiti manjši odmerek (glejte poglavje 4.2), delovanje jeter pa je treba natančno kontrolirati.

Titriranje odmerka

Na začetku zdravljenja se lahko pojavita nespečnost in agitiranost. Pomaga lahko titriranje odmerka.

Podaljšanje intervala QTc

Zvišane vrednosti enega od presnovkov citaloprama (didemetilcitaloprama) bi pri dovzetnih osebah, bolnikih s sindromom kongenitalnega podaljšanja QT in bolnikih s hipokaliemijo ali hipomagneziemijo teoretično lahko podaljšala interval QTc. Elektrokardiografsko spremljanje 2500 bolnikov v kliničnih preskušanjih, vključno z 277 bolniki, ki so imeli kakšno srčno bolezen ali motnjo, ni pokazalo značilnih sprememb.

Je pa elektrokardiografsko spremljanje priporočljivo v primeru prevelikega odmerjanja ali sprememb presnove, ki zvečajo največje vrednosti, npr. pri okvari jeter.

Odtegnitveni simptomi po prekinitvi

Po prenehanju zdravljenja so odtegnitveni simptomi pogosti, zlasti če je prenehanje nenadno (glejte poglavje 4.8). V klinični raziskavi preprečevanja ponovitve bolezni so se neželeni učinki ob prenehanju zdravljenja s citalopramom pojavili pri približno 40% bolnikov, zdravljenih s citalopramom, ter pri 20% bolnikov, ki so nadaljevali z jemanjem citaloprama.

Tveganje za odtegnitvene simptome je lahko odvisno od več dejavnikov, tudi od trajanja zdravljenja, odmerka zdravila in hitrosti zmanjševanja odmerka. Po prenehanju zdravljenja s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina/selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina-noradrenalina so bili opisani: vrtoglavica, senzorične motnje (vključno s parestezijami in občutki električnih sunkov), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitiranost ali anksioznost, navzea in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, znojenje, glavobol, driska, palpitacije, čustvena nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni, pri nekaterih bolnikih pa so lahko tudi zelo izraziti. Po navadi se pojavijo prve dni po prenehanju zdravljenja, v redkih primerih pa so o takšnih simptomih poročali pri bolnikih, ki so pomotoma izpustili odmerek. Na splošno ti simptomi minejo sami, po navadi v 2 tednih, a pri nekaterih posameznikih so lahko dolgotrajni (2 do 3 mesece ali več). Zato je priporočljivo, da v primeru prenehanja zdravljenja odmerek citaloprama zmanjšujete postopoma v obdobju nekaj tednov ali mesecev, odvisno od bolnikovih potreb (glejte "Odtegnitveni simptomi po prekinitvi", poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Kontraindicirane kombinacije

Zaviralci MAO

Sočasna uporaba citaloprama in zaviralcev MAO lahko privede do resnih neželenih učinkov vključno s serotoninimskim sindromom (glejte poglavje 4.3).

Opisani so primeri resnih in v nekaterih primerih smrtnih reakcij pri bolnikih, ki so dobivali selektiven zaviralec privzema serotonina v kombinaciji z zaviralcem monoaminoooksidaze (MAO), vključno z ireverzibilnim zaviralcem MAO selegilinom in reverzibilnim zaviralcem MAO linezolidom, in moklobemidom, ter pri bolnikih, ki so pred kratkim nehali jemati selektiven zaviralec privzema serotonina in so začeli dobivati zaviralec MAO. Na nivoju farmakodinamike so poročali o primerih serotoninkega sindroma pri jemanju citaloprama in moklobemida.

V nekaterih primerih so se pojavile motnje, podobne *serotoninskemu sindromu*. Simptomi serotoninkega sindroma so hipertermija, tremor, znojenje, togost, mioklonus, avtonomna nestabilnost (z možnimi hitrimi nihanjem vitalnih funkcij), zmedenost, razdražljivost in agitiranost. Če ni ukrepanja, to stanje napreduje in je lahko smrtno zaradi rabdomiolize, centralne hipertermije z akutno okvaro več organov, delirija in kome.

Pimozid

Pri bolnikih, ki so 11 dni dobivali 40 mg racemnega citaloprama na dan, je sočasna uporaba enega odmerka 2 mg pimozida zvečala AUC in C_{max} pimozida, vendar ne vsesplošno ves čas študije. Sočasna uporaba pimozida in citaloprama je podaljšala interval QTc za povprečno približno 10 milisekund. Zaradi medsebojnega delovanja, opaznega že z zelo majhnim odmerkom pimozida, je hkratna uporaba citaloprama pimozida kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

Buspiron

Na farmakodinamični ravni so poročali o primerih serotoninskega sindroma pri jemanju citaloprama in buspirona.

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT ali hipokaliemijo/hipomagneziemijo

Previdnost je potrebna med sočasno uporabo z drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QT, in zdravili, ki povzročijo hipokaliemijo/hipomagneziemijo, kajti takšna zdravila, tako kot citalopram, podaljšajo interval QT.

Selegilin (selektivni zaviralec MAO-B)

Farmakokinetična/farmakodinamična interakcijska študija 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 (pri odmerkih večjih od 10 mg dnevno) ni priporočljiva.

Serotonergična zdravila

Litij in triptofan: V kliničnih raziskavah, v katerih so bolniki dobivali citalopram sočasno z litijem, niso ugotovili farmakodinamičnih interakcij. Vendar pa so poročali o močnejšem učinkovanju ob sočasni uporabi selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina z litijem ali triptofanom, zato je pri sočasni uporabi citaloprama in omenjenih zdravil potrebna previdnost. Rutinsko spremljanje ravni litija je potrebno nadaljevati kot običajno.

Sočasna uporaba s *serotoninergičnimi zdravili* (vključno s sumatriptanom in drugimi triptani, tramadolom in linezolidom) lahko povzroči učinke, povezane s 5-HT. Dokler ne bo na voljo več podatkov, sočasna uporaba citaloprama in agonistov 5-HT, kot je sumatriptan in drugi triptani ni priporočljiva. (glejte poglavje 4.4).

Šentjanževka

Dinamične interakcije med selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina in zeliščnimi pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) lahko povečajo pojavnost neželenih stranskih učinkov (glejte poglavje 4.4). Farmakokinetične interakcije niso raziskane.

Krvavitev

Previdnost je potrebna, če bolnik hkrati dobiva antikoagulanse (npr. varfarin), zdravila, ki vplivajo na delovanje trombocitov, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, acetilsalicilno kislino, dipiridamol ali tiklopidin, ali druga zdravila (npr. atipične antipsihotike, fenotiazine, triciklične antidepresive), ki lahko zvečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

EKT (elektrokonvulzivna terapija)

Ni kliničnih raziskav, s katerimi bi ugotavljali morebitno tveganje oziroma koristnost kombinirane uporabe elektrokonvulzivne terapije (EKT) in citaloprama (glejte poglavje 4.4).

Neuroleptična zdravila

Izkušnje s citalopramom niso pokazale klinično pomembnega medsebojnega delovanja z neuroleptičnimi zdravili. Vendar pa – tako kot pri drugih selektivnih zaviralcih privzema serotonina – možnosti za farmakodinamično medsebojno delovanje ni mogoče izključiti.

Alkohol

Med citalopramom in alkoholom niso ugotovili farmakodinamičnega ali farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Kljub temu uživanje alkohola med zdravljenjem s citalopramom ni priporočljivo.

Zdravila, ki znižujejo prag za konvulzivne napade

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina lahko znižajo prag za konvulzivne napade. Previdnost je potrebna med sočasno uporabo drugih zdravil, ki lahko znižajo prag za konvulzivne napade (npr. antidepresivov (tricikličnih, selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina), neuroleptikov (fenotiazinov, tioksantenov in butirofenonov), meflokina, bupropiona in tramadola).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Biotransformacija citaloprama v demetilcitalopram poteka preko izoencimskega sistema s citokromi P450: CYP2C19 (približno 38 %), CYP3A4 (približno 31 %) in CYP2D6 (približno 31 %). Ker se citalopram presnavlja preko več kot enega CYP encima, je njegovo zaviranje manj verjetno, ker zaviranje enega encima

lahko nadomesti drugi. Zato je ob sočasni uporabi citaloprama in drugih zdravil v klinični praksi zelo nizka verjetnost farmakokinetičnih interakcij.

Vpliv drugih snovi na farmakokinetiko citaloprama

Cimetidin

Cimetidin, znan zaviralec encimov, je zvečal povprečno koncentracijo citaloprama v stanju dinamičnega ravnovesja za 40 %. Zato je med uporabo velikih odmerkov citaloprama v kombinaciji z velikimi odmerki cimetidina potrebna previdnost.

Omeprazol in drugi zaviralci CYP2C19

Sočasna uporaba escitaloprama (aktivni enantiomer citaloprama) s 30 mg omeprazola (zaviralca CYP2C19) enkrat na dan je povzročila zmerno (približno 50 %) zvečanje koncentracije escitaloprama v plazmi.

Zato je med hkratno uporabo z zaviralci CYP2C19 (npr. omeprazolom, esomeprazolom, fluvoksaminom, lansoprazolom, tiklopidinom) potrebna previdnost. Potrebno utegne biti zmanjšanje odmerka citaloprama na podlagi spremljanja neželenih učinkov med sočasnim zdravljenjem.

Vpliv citaloprama na farmakokinetiko drugih snovi

Citalopram in demetilcitalopram sta nepomembna zaviralca CYP2C9, CYP2E1 in CYP3A4 in šibka zaviralca CYP1A2, CYP2C19 in CYP2D6, v primerjavi z ostalimi značilnimi zaviralci selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina.

Zato med uporabo citaloprama in substratov CYP1A2 (klozapin in teofilin), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (imipramin in mefention), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptilin, risperidon) in CYP3A4 (varfarin, karbamazepin (in njegov metabolit karbamazepin epoksid) in triazolam) niso opazili nobenih ali pa zelo malo klinično pomembnih sprememb.

Metoprolol

Escitalopram (aktivni enantiomer citaloprama) zavira encim CYP2D6. Previdnost je priporočljiva, če je citalopram uporabljen sočasno z zdravili, ki jih v glavnem presnavlja ta encim in imajo ozko terapevtsko okno, npr. s flekainidom, propafenonom ali metoprololom (uporabljenim pri srčnem popuščanju), ali sočasno z nekaterimi zdravili z delovanjem na osrednje živčevje, ki jih v glavnem presnavlja CYP2D6, npr. antidepresivi, kakršni so dezipramin, klomipramin in nortriptilin, ali antipsihotiki, kakršni so risperidon, tioridazin in haloperidol. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka. Sočasna uporaba z metoprololom je povzročila dvakratno zvečanje koncentracije metoprolola v plazmi, vendar ni statistično pomembno povečala učinka metoprolola na krvni tlak in srčni ritem.

Litij in triptofan

Med litijem in citalopramom ni farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Če so bili selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina uporabljeni v kombinaciji z litijem ali triptofanom, so poročali o močnejših serotoninergičnih učinkih. Med sočasno uporabo citaloprama in teh zdravilnih učinkovin je priporočljiva previdnost. Rutinsko spremljanje koncentracije litija je treba nadaljevati kot po navadi.

Imipramin in desipramin

Farmakokinetična študija ni pokazala učinka na koncentracijo citaloprama ali imipramina, kljub zvečanju koncentracije dezipramina, primarnega presnovka imipramina. Med uporabo dezipramina v kombinaciji s citalopramom so opazili zvišanje koncentracije dezipramina v plazmi. Potrebno utegne biti zmanjšanje odmerka dezipramina.

Levomepromazin, digoksin

Med citalopramom in levomepromazinom ali digoksinom (pomeni, da citalopram ne vsebuje in ne zavira P-glikoproteina), niso ugotovili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Hrana

Ni opisano, da bi hrana vplivala na absorpcijo in druge farmakokinetične lastnosti citaloprama.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Veliko podatkov pri nosečnicah (več kot 2500 poročil) kaže, da ni malformativne toksičnosti pri plodu/nedonošečku. Citalopram se lahko uporablja med nosečnostjo, če je to klinično potrebno, ob upoštevanju vidikov, navedenih v nadaljevanju.

Opisani so primeri odtegnitvenih simptomov pri novorojenčkih po uporabi selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina. Če se uporaba citaloprama pri materi nadaljuje v poznejše obdobje nosečnosti, zlasti v tretje trimesečje, morate novorojenčke opazovati. Nenadni prekinitvi uporabe med nosečnostjo se je treba izogibati.

V primeru uporabe selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina/selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina-noradrenalina pri materi v poznejšem obdobju nosečnosti se lahko pri novorojenčku pojavijo naslednji simptomi: dihalna stiska, cianoza, apneja, konvulzivni napadi, nestabilnost temperature, težave s hranjenjem, bruhanje, hipoglikemija, hipertoničnost, hipotoničnost, hiperrefleksija, tremor, drgetanje, razdražljivost, letargija, nenehen jok, zaspanost, težave s spanjem. Ti simptomi so lahko posledica serotoninergičnih učinkov ali gre za odtegnitvene simptome. Večinoma se zapleti pojavijo takoj ali kmalu (< 24 ur) po porodu.

Epidemiološki podatki so pokazali, da lahko uporaba selektivnih zaviralcev prevzema serotonina med nosečnostjo, še posebej med pozno nosečnostjo, poveča tveganje perzistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčkih (PPHN). Opaženo tveganje je bilo približno 5 primerov na 1000 nosečnosti. V splošni populaciji se pojavi 1 do 2 primera PPHN na 1000 nosečnosti.

Dojenje:

Citalopram se v majhni količini izloča v materino mleko. Znano je, da bo dojenček, ki se doji, prejel približno 5% materinega od teže odvisnega dnevnega odmerka (v mg/kg). Opazili niso nobenih ali le malo dogodkov pri dojenčkih. Kljub temu pa so, informacije, ki so na voljo, nezadostne za ocenitev tveganja pri otrocih. Priporočljiva je previdnost. Zato je potrebno pretehtati prednosti dojenja in možnih neželenih učinkov na otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Citalopram ima majhen ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Psihoaktivna zdravila lahko poslabšajo zmožnost presoje in reagiranja v nujnih okoliščinah. Bolnike morate seznaniti s temi učinki in jih opozoriti, da lahko vplivajo na njihovo sposobnost za upravljanje vozil in strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so jih opazili v zvezi s citalopramom, so na splošno blagi in prehodni. Najizrazitejši so v prvih tednih zdravljenja in se po navadi ublažijo, ko se depresivno stanje izboljša.

Pri naslednjih odzivih so ugotovili odvisnost od odmerka: povečano znojenje, suha usta, nespečnost, dremavost, diareja, slabost in utrujenost.

Tabela kaže procent neželenih učinkov povezanih s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina in/ali citalopramom, ki so bili opaženi pri ≥ 1 % bolnikov v dvojno slepem placebo kontroliranem poskusu ali v postmarketinškem obdobju:

Pogostnosti so opredeljene v skladu z MedDRA konvencijo o pogostnosti kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ < $1/10$); občasni ($\geq 1/1,000$ do < $1/100$); redki ($\geq 1/10,000$ do < $1/1,000$); zelo redki ($\leq 1/10,000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	Pogostnost	Priporočeni izrazi
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Ni znano	trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivost
	Ni znano	anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	povečan apetit, zmanjšan apetit, povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase, anoreksija
	Redki	hiponatriemija in neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona (SIADH), pretežno pri starejših
	Ni znano	hipokaliemija
Psihiatrične motnje	Zelo pogosti	vznemirjenost, živčnost
	Pogosti	zmanjšan libido, anksioznost, zmedenost, motnje spanja, težave s koncentracijo, nenormalni orgazmi (ženske), nenormalne sanje, apatija
	Občasni	agresivnost, depersonalizacija, halucinacije, manija, evforija, povečan libido
	Redki	razmišljanje o samomoru, samomorilno obnašanje
	Ni znano	panični napad, bruksizem, nemir;
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	zaspanost, nespečnost, glavobol, tremor, omotica
	Pogosti	parestezija, migrena, amnezija
	Občasni	sinkopa, konvulzije, ekstrapiramidalne motnje
	Redki	konvulzije, serotoninški sindrom, diskinezija, akatizija
	Ni znano	motnja gibanja
Očesne bolezni	Zelo pogosti	motnje akomodacije
	Pogosti	motnje vida
	Občasni	midriaza
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	tinitus
Srčne bolezni	Zelo pogosti	palpitacije
	Pogosti	tahikardija
	Občasni	bradikardija
	Ni znano	podaljšanja intervala QT, supraventrikularna in ventrikularna aritmija
Žilne bolezni	Pogosti	hipertenzija, ortostatska hipotenzija
	Redki	krvavitev
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	zehanje, rinitis, sinuzitis
	Občasni	kašelj
	Ni znano	epistaksa
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	suha usta, navzea, driska, zaprtje

	Pogosti	bruhanje, dispepsija, bolečine v trebuhu, flatulenca, močnejše slinjenje, motnje okušanja
	Redki	krvavitve v prebavilih (vključno z rektalno krvavitvijo)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	zvišane vrednosti jetrnih encimov
	Redki	hepatitis
	Ni znano	neustrezne vrednosti jetrnih testov
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	močnejše znojenje
	Pogosti	srbenje, izpuščaji
	Občasni	urtikarija, alopecija, purpura, fotosenzibilne reakcije
	Redki	ekhimoze
	Ni znano	ngioedemi
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	mialgija, artralgija
Bolezni sečil	Pogosti	mikcijske motnje, poliurija
	Občasni	zastoj urina
Motnje reprodukcije in dojk	Pogosti	impotenca, motnje ejakulacije, nezmožnost ejakulacije Ženske: dismenoreja
	Občasni	Ženske: menoragija
	Ni znano	Ženske: metroragija Moški: priapizem, galaktoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	astenija
	Pogosti	utrujenost
	Občasni	edemi, občutek slabosti
	Redki	pireksija

Število bolnikov: Citalopram / placebo = 1346 / 545

¹ Med postmarketinškim obdobjem so bili opisani primeri podaljšanja QT intervala, pretežno pri bolnikih, ki so že imeli bolezen srca.

² Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s citalopramom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno vedenje (glejte poglavje 4.4).

Odtegnitveni simptomi po prekinitvi:

Prenehanje uporabe selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina oz. serotonina-noradrenalina (zlasti če je nenadno) pogosto povzroči odtegnitvene simptome. Opisani so bili: vrtoglavica, senzorične motnje (vključno s parestezijami in občutki električnih sunkov), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitiranost ali anksioznost, navzea in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, znojenje, glavobol, driska, palpitanje, čustvena nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Večinoma so ti dogodki blagi do zmerni in minejo sami, pri nekaterih bolnikih pa so lahko tudi hudi in/ali dolgotrajni. Če zdravljenje s citalopramom ni več potrebno, je terapijo zato priporočljivo opustiti polagoma, s postopnim zmanjševanjem odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Učinki skupine

Epidemiološke študije, v glavnem opravljene pri bolnikih, starih 50 let in več, kažejo večje tveganje zlomov kosti pri bolnikih, ki dobivajo selektivne zaviralce prevzema serotonina in triciklične antidepresive. Mehanizem, ki privede do tega tveganja, ni znan.

4.9 Preveliko odmerjanje

Toksičnost

Obsežni klinični podatki pri predoziranju citaloprama so omejeni in v veliko primerov obsegajo predoziranje drugih zdravil/alkohola. O smrtnih primerih predoziranja so poročali pri jemanju citaloprama; kljub temu pa smrtni primeri predoziranja vključujejo tudi sočasno jemanje drugih zdravil.

Simptomi

Poročali so o sledečih neželenih učinkih pri predoziranju s citalopramom: konvulzije, tahikardija, dremavost, podaljšanje QT intervala, koma, bruhanje, tremor, hipotenzija, sinkopa, zastoj srca, slabost, serotoniniski sindrom, vznemirjenost, bradikardija, omotica, kračni blok, podaljšanje QRS intervala, hipertenzija, midriaza, torsades de pointes, odrevenelost, potenje, sprememba duševnega stanja, cianoza, hiperventilacija, živčnomišična hiperaktivnost, hiperpireksija in atrijalna in ventrikularna aritmija.

Zdravljenje

Specifičnega antidota za citalopram ni. Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. V poštev 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.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina
Oznaka ATC: N06AB04

Citalopram je antidepresiv z močnim in selektivnim zaviralnim učinkom na prevzem 5-hidroksitriptamina (5-HT, serotonin).

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Med dolgotrajnim zdravljenjem se ne pojavi toleranca za zaviralni učinek citaloprama na prevzem 5-HT. Antidepresivni učinek je verjetno povezan s specifičnim zavrtjem privzema serotonina v možganske nevrone. Citalopram nima skoraj nobenega učinka na nevronske prevzeme noradrenalina, dopamina in gama-aminomaslene kisline. Citalopram nima ali ima le zelo majhno afiniteto za holinergične, histaminergične in različne vrste adrenergičnih, serotoninergičnih in dopaminergičnih receptorjev.

Citalopram je biciklični derivat izobenzofurana, ki kemično ni soroden tricikličnim, tetracikličnim ali drugim razpoložljivim antidepresivom. Glavni presnovki citaloprama prav tako selektivno zavirajo prevzem serotonina, vendar v manjši meri. Ni opisano, da bi presnovki pripomogli k celotnemu antidepresivnemu učinku.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti učinkovine

Absorpcija:

Po peroralni uporabi se citalopram hitro absorbira: največjo koncentracijo v plazmi doseže v povprečno 4 (1–7) urah. Absorpcija ni odvisna od uživanja hrane. Biološka uporabnost peroralno uporabljenega zdravila je približno 80 %.

Porazdelitev:

Navidezni volumen porazdelitve je od 12 do 17 l/kg. Vezava citaloprama in njegovih presnovkov na beljakovine v plazmi je manjša od 80 %.

Biotransformacija

Citalopram se presnovi v demetilcitalopram, didemetilcitalopram, citalopram-N-oksidi in deaminiran derivat propionske kisline. Derivat propionske kisline je farmakološko neaktiven.

Demetilcitalopram, didemetilcitalopram in citalopram-N-oksidi selektivno zavirajo prevzem serotonina, vendar šibkeje kot matična snov.

Glavni encim v presnovi je CYP2C19. Možen je manjši prispevek CYP3A4 in CYP2D.

Odstranjevanje:

Plazemski razpolovni čas je približno 36 ur (28–42 ur). Po sistemski uporabi je plazemski očistek približno 0,3–0,4 l/min, po peroralni uporabi pa približno 0,4 l/min. Citalopram se odstrani predvsem prek jeter (85 %), deloma (15 %) tudi prek ledvic. Od 12 do 23 % uporabljene količine citaloprama se nespremenjene izloči v urin. Jetrni očistek je približno 0,3 l/min, ledvični očistek pa 0,05–0,08 l/min.

Koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 1 do 2 tednih. Ugotovljeno je linearno razmerje med plazemsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja in uporabljenim odmerkom. Z odmerkom 40 mg na dan je dosežena povprečna plazemska koncentracija približno 300 nmol/l. Med koncentracijo citaloprama v plazmi in terapevtskim odzivom ali neželenimi učinki ni jasnega razmerja.

Značilnosti bolnikov

Starejši (> 65 let)

Pri starejših bolnikih so ugotovili daljši plazemski razpolovni čas in manjši očistek, kar je posledica zmanjšane presnove. Sistemska izpostavljenost escitalopramu je pri starejših približno 50 % večja kot pri zdravih mladih prostovoljcih (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Odstranjevanje citaloprama je pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter upočasnjeno. Plazemski razpolovni čas citaloprama je približno dvakrat daljši, plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pa približno dvakrat večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

Okvara ledvic

Citalopram se pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem ledvic izloča počasneje, brez večjega vpliva na farmakokinetiko citaloprama. Trenutno ni na voljo informacij za zdravljenje bolnikov z zelo zmanjšanim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.2).

Polimorfizem

Pri počasnih presnavljalcih glede na CYP2C19 so ugotovili dvakrat tolikšno koncentracijo escitaloprama v plazmi kot pri hitrih presnavljalcih. Pri slabih metabolizatorjih s CYP2D6 niso ugotovili pomembnih sprememb izpostavljenosti (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri laboratorijskih živalih niso odkrili znakov posebne nevarnosti za človeka.

Na temelju običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih na podganah so ugotovili fosfolipidozo v več organih. Ta reverzibilen učinek je znan pri več lipofilnih aminih in ni povezan z morfološkimi ali funkcionalnimi učinki. Klinični pomen tega ni jasn.

V vseh preizkusih genotoksičnosti *in vivo* in v večini takšnih preizkusov *in vitro* se je izkazalo, da citalopram ni genotoksičen. Študije kancerogenosti peroralne uporabe citaloprama pri miših in podganah so pri podganah odkrile večjo incidenco karcinomov tankega črevesa; ocenili so, da je to lahko povezano s citalopramom. Pomen teh izsledkov za človeka ni znan.

Študije embriotoksičnosti na podganah so med uporabo velikih odmerkov, toksičnih za samice-matere, pokazale anomalije okostja. Učinki bi lahko bili povezani s farmakološkim delovanjem, lahko pa so posredna posledica toksičnih učinkov pri samici-materi. Peri- in postnatalne študije so pokazale krajše preživetje mladičev med obdobjem dojenja.

Možno tveganje za človeka ni znano.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

manitol

mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga:

hipromeloza
titanov dioksid (E 171)
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Oropram 10, 20 in 40 mg filmsko obložene tablete: 4 leta
Oropram 30 in 60 mg filmsko obložene tablete: 3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija.

Velikosti pakiranj:

Oropram 10 mg: 10, 14, 28, 30, 56 in 98 filmsko obloženih tablet.
Oropram 20 mg: 10, 14, 28, 30, 56, 98 in 500 filmsko obloženih tablet.
Oropram 30 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 in 100 filmsko obloženih tablet.
Oropram 40 mg: 10, 14, 28, 30, 56 in 98 filmsko obloženih tablet.
Oropram 60 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 in 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf.,
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1854/11 (10 mg)
5363-I-1855/11 (20 mg)
5363-I-1856/11 (30 mg)
5363-I-1857/11 (40 mg)
5363-I-1858/11 (60 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

14.8.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.2.2011