

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Citalon 10 mg filmsko obložene tablete

Citalon 20 mg filmsko obložene tablete

Citalon 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg citaloprama (v obliki citalopramijevega bromida).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg citaloprama (v obliki citalopramijevega bromida).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg citaloprama (v obliki citalopramijevega bromida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

10 mg filmsko obložene tablete:
okrogle, bele bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 6 mm.

20 mg filmsko obložene tablete:
okrogle, bele bikonveksne filmsko obložene tablete z zarezo na eni strani, s premerom 8 mm.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

40 mg filmsko obložene tablete:
okrogle, bele bikonveksne filmsko obložene tablete z zarezo na eni strani, s premerom 10 mm.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje velikih depresivnih motenj.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Po začetku zdravljenja antidepresivnega delovanja ni pričakovati še najmanj dva tedna. Zdravljenje mora trajati toliko časa, dokler bolnik v časovnem obdobju štirih do šestih mesecev nima več bolezenskih simptomov. Zdravljenje s citalopramom je potrebno opuščati postopoma; priporočljivo je, da se njegov odmerek postopoma zmanjšuje v en do dva tedna trajajočih časovnih obdobjih.

Pediatrična populacija

Citaloprama se ne sme uporabljati pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.4).

Odrasli

Priporočen začetni odmerek je 20 mg na dan. Po potrebi se odmerek lahko poveča do največ 40 mg na dan, odvisno od bolnikovega individualnega odziva.

Starejši bolniki (stari več kot 65 let)

Starejšim bolnikom je treba odmerek zdravila zmanjšati na polovico priporočenega odmerka, to je na 10 do 20 mg na dan. V odvisnosti od odziva pri posameznem bolniku se odmerek lahko poveča. Priporočeni največji odmerek za starejše bolnike je 20 mg na dan.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem jeter je v prvih dveh tednih zdravljenja priporočljiv začetni odmerek 10 mg na dan. V odvisnosti od odziva pri posameznem bolniku se odmerek lahko poveča na največ 20 mg na dan. Pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem jeter je priporočljiva previdnost in zelo skrbno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka zdravila ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manjši od 20 ml/minuto) svetujemo previdnost.

Osebe s počasnim presnavljanjem preko CYP2C19

Pri osebah, za katere je znano, da pri njih presnavljanje preko CYP2C19 poteka počasi, je v prvih dveh tednih zdravljenja priporočljiv začetni odmerek 10 mg na dan. V odvisnosti od odziva posameznega bolnika je pozneje mogoče odmerek povečati na 20 mg (glejte poglavje 5.2).

Odtegnitveni simptomi, ki so jih opazili ob prenehanju zdravljenja s SSRI

Nenadni prekinitvi zdravljenja se je treba izogibati. Da bi zmanjšali tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij, je pri opuščanju zdravljenja s citalopramom treba odmerek postopoma zmanjševati v časovnem obdobju, ki traja najmanj en do dva tedna (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če pri zmanjšanju odmerka ob opuščanju zdravljenja pride do pojava simptomov, ki jih ni mogoče prenašati, lahko pride v poštev vrnitev na predhodno predpisan odmerek. Pozneje lahko zdravnik z zmanjševanjem odmerka nadaljuje, vendar bolj postopno.

Način uporabe:

Citalopram je treba jemati v enkratnem peroralnem odmerku, bodisi zjutraj, bodisi zvečer. Tablete se lahko vzame skupaj s hrano ali brez nje, vendar s tekočino.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- citalopram je kontraindiciran pri bolnikih z znanim podaljšanjem intervala QT ali prirojenim sindromom podaljšane intervala QT,
- uporaba citaloprama z drugimi zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
- MAOI (zaviralci monoaminooksidaze)
V nekaterih primerih so se pojavili znaki podobni serotoniniskemu 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. Zdravljenja 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 spremljanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Starejši bolniki

Pri zdravljenju starejših bolnikov je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic in jeter

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic in jeter je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Zdravila Citalon se ne sme uporabljati pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. V kliničnih preizkušanjih so med otroci in mladostniki, ki so jemali antidepresive, pogosteje opažali s samomorilnostjo povezana vedenja (poskuse samomora in razmišljanja o samomoru) in sovražno vedenje (predvsem napadalnost, nasprotovalno obnašanje in bes) kot pa pri tistih, ki so jemali placebo. V primeru, da se na temelju klinične potrebe, odločitev za zdravljenje s tem zdravilom kljub temu sprejme, je treba pri bolniku skrbno spremljati morebiten pojav simptomov samomorilnosti. Poleg tega ni na razpolago podatkov o varnosti dolgotrajnega zdravljenja pri otrocih in mladostnikih kar zadeva rast, dozorevanje in razvoj mišljenja ter vedenja.

Paradokсна tesnoba

Nekateri pacienti s paničnimi motnjami lahko doživijo hude napade strahu 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 nizek začetni odmerek (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/razmišljanje o samomoru ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana s povečanim tveganjem za pojav razmišljanj o samomoru, samopoškodovanja in samomora (s samomorom povezani dogodki). Tveganje obstaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker je možno, da do izboljšanja ne pride v prvih nekaj tednih zdravljenja ali še daljše obdobje, je treba bolnike skrbno nadzorovati dokler ne pride do takega izboljšanja. Splošna klinična izkušnja je, da se tveganje za samomor lahko poveča v zgodnjih obdobjih okrevanja.

Za bolnike, pri katerih je v preteklosti prišlo do s samomorilnostjo povezanih dogodkov, ali za tiste, ki izkazujejo znatno stopnjo razmišljanja o samomoru pred začetkom zdravljenja, je znano, da je pri njih tveganje za pojav razmišljanj o samomoru ali za poskuse samomora večje, zato morajo biti med zdravljenjem deležni skrbnega nadzora. Meta analiza s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanj zdravil za zdravljenje depresije pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala povečano tveganje za pojav samomorilnega vedenja pri manj kot 25 let starih bolnikih, ki so jemali antidepresive, v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo.

Farmakoterapijo mora spremljati skrben nadzor bolnikov, še posebno tistih, pri katerih je tveganje večje, predvsem v zgodnjem obdobju zdravljenja in po spremembah odmerka. Bolnike (in osebe, ki za bolnike skrbijo) je treba opozoriti na potrebo po tem, da so pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, samomorilno vedenje ali razmišljanja in nenavadne spremembe v obnašanju, in na to, da se morajo takoj posvetovati z zdravnikom v primeru prisotnosti teh simptomov.

Akatizija/psihomotorični nemir

Uporabo SSRI/SNRI so povezovali z razvojem akatizije, za katero je značilna subjektivno neprijetna ali brezupna vznemirjenost in potreba po gibanju, kar pogosto spremlja nezmožnost, da bi bolnik mirno sedel ali stal. Verjetnost, da bo do tega prišlo, je največja v prvih nekaj tednih zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je povečevanje odmerka lahko škodljivo.

Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo zdravljenje s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) lahko vpliva na nadzor ravni glukoze v krvi. Utegnilo bi biti potrebno prilagoditi odmerek insulina in/ali peroralnih antidiabetičnih zdravil.

Epileptični napadi

Epileptični napadi lahko predstavljajo tveganje pri uporabi antidepresivov. Z zdravljenjem s citalopramom je treba prenehati pri vsakem bolniku, pri katerem se pojavijo epileptični napadi. Uporabi citaloprama se je treba izogibati pri bolnikih z nestabilno epilepsijo, bolnike, ki pri katerih je epilepsija nadzorovana, pa je treba skrbno spremljati. Če se začnejo napadi pojavljati pogosteje, je treba zdravljenje s citalopramom ustaviti.

Elektrokonvulzivno zdravljenje (EKT)

Kliničnih izkušenj s sočasno uporabo citaloprama in elektrokonvulzivnega zdravljenja je malo, zato je priporočljiva previdnost.

Spolna disfunkcija

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)/zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) lahko povzročijo simptome spolne disfunkcije (glejte

poglavje 4.8). Poročali so o dolgotrajni spolni disfunkciji, pri kateri so se simptomi nadaljevali kljub prekinitvi zdravljenja s SSRI/SNRI.

Manija

Pri bolnikih z manično-depresivno boleznijo, lahko le-ta napreduje v manično fazo. Če bolnik preide v manično fazo je potrebno z zdravljenjem s citalopram prenehati.

Krvavitve

Med uporabo SSRI so poročali o primerih podaljšanega časa krvavitve 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 SSRI, še posebej, če sočasno uporabljajo tudi učinkovine, ki vplivajo na delovanje trombocitov, ali druge učinkovine, ki lahko povečajo nevarnost krvavitve, kot tudi pri bolnikih z motnjami pri strjevanju krvi v anamnezi, je priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.5).

Serotoninski sindrom

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI), so v redkih primerih poročali o pojavu serotoninskega sindroma. Pojav tega stanja lahko nakazuje kombinacija simptomov kot so na primer vznemirjenost, tresenje, mioklonus in hipertermija. Zdravljenje s citalopramom je treba nemudoma ustaviti in začeti s simptomatskim zdravljenjem.

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.

Psihoza

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

Šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

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).

Prilagajanje odmerkov

Na začetku zdravljenja se lahko pojavita nespečnost in vznemirjenost. V takem primeru je lahko koristno prilagajanje odmerka zdravila.

Podaljšanje intervala QT

Študije so pokazale, da citalopram povzroča od odmerka odvisno podaljšanje intervala QT. V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularne aritmije, vključno s *Torsade de Pointes*, predvsem pri bolnikih ženskega spola, hipokaliemijo ali s predobstoječim podaljšanjem intervala QT ali drugo srčno boleznijo (glejte poglavja 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 in 5.1).

Previdnost je priporočena pri bolnikih z izrazito bradikardijo, pri bolnikih z nedavnim akutnim miokardnim infarktom ali nekompenziranim srčnim popuščanjem.

Motnje ravnovesja elektrolitov, kot sta hipokaliemija in hipomagnezemija, povečajo tveganje za maligne aritmije in jih je treba pred začetkom zdravljenja s citalopramom odpraviti.

Pri zdravljenju bolnikov s stabilno boleznijo srca je treba pred začetkom zdravljenja opraviti EKG.

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

Odtegnitveni simptomi, ki jih je mogoče opaziti ob prenehanju zdravljenja s SSRI

Odtegnitveni simptomi, do katerih pride ob prenehanju zdravljenja, so pogosti, še posebno če je prenehanje zdravljenja nenadno (glejte poglavje 4.8). V ponovitvi kliničnih poskusov s citalopramom z namenom preprečiti neželene učinke, so opazili neželene učinke pri 40 % bolnikov, ki so z zdravljenjem prekinili in pri 20 % bolnikov, ki so z zdravljenjem nadaljevali.

Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov je lahko odvisno od več dejavnikov, vključno s trajanjem zdravljenja in odmerkom ter hitrostjo zmanjševanja odmerka. Reakcije, o katerih so najpogosteje poročali so vrtoglavica, senzorične motnje (vključno s parestezijo), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenost ali tesnoba, navzeja in/ali bruhanje, tresenje, zmedenost, potenje, glavobol, diareja, palpitacije, čustvena nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Običajno so ti simptomi blagi do zmerni, vendar pa so pri nekaterih bolnikih ti simptomi lahko zelo izraziti. Običajno se pojavijo v prvih nekaj dneh po prenehanju zdravljenja, obstajajo pa tudi zelo redka poročila o pojavu teh simptomov pri bolnikih, ki so nenamerno pozabili vzeti odmerek zdravila. Na splošno so ti simptomi samoomejevalni in običajno izginejo v dveh tednih, čeprav so pri nekaterih posameznikih lahko prisotni daljši čas (dva do tri mesece ali dlje). Pri opuščanju zdravljenja je zato priporočljivo odmerek citaloprama postopno zmanjševati v obdobju več tednov ali mesecev, skladno z bolnikovimi potrebami (glejte "Odtegnitveni simptomi, ki so jih opazili ob prenehanju zdravljenja s SSRI", poglavje 4.2).

Glavkom zaprtega zakotja

SSRI-ji, vključno s citalopramom, lahko vplivajo na zenico in povzročijo midriazo. Ta učinek razširjenosti zenice lahko povzroči zoženje očesnega kota s povečanjem intraokularnega pritiska in glavkoma zaprtega zakotja, še posebej pri bolnikih s predispozicijo. Citalopram je treba zato, pri bolnikih z glavkomom ozkega zakotja ali pri bolnikih z glavkomom v preteklosti, uporabljati previdno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Na nivoju farmakodinamike so poročali o serotoninskem sindromu pri citalopramu, meklobemidu in buspironu.

Kontraindicirane kombinacije

MAO inhibitorji (zaviralci monoaminooksidaze)

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 zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI) jemali skupaj z zaviralci MAO, vključno z

ireverzibilnim selektivnim zaviralcem MAO selegilinom in reverzibilnima zaviralcema MAO (RIMA) linezolidom in moklobemidom, in pri bolnikih, ki so z jemanjem zaviralca ponovnega privzema serotonina (SSRI) prenehali pred kratkim in so začeli jemati zaviralec MAO.

V nekaterih primerih so se pojavili znaki, podobni serotoninskemu sindromu. Simptomi medsebojnega delovanja učinkovine z zaviralci MAO vključujejo: agitacijo, tremor, mioklonus in hipertermijo (glejte poglavje 4.3).

Podaljšanje intervala QT

Farmakokinetične in farmakodinamične študije sočasne uporabe citaloprama in drugih zdravil, ki podaljšujejo interval QT, niso bile izvedene. Aditivnega učinka citaloprama in teh zdravil ni mogoče izključiti, zato je sočasna uporaba citaloprama z zdravili, ki podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki razreda IA in III, antipsihotiki (npr. derivati fenotiazina, pimozid, haloperidol), triciklični antidepresivi, nekatera protimikrobna zdravila (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin i.v., pentamidin, antimalariki, predvsem halofantrin), nekateri antihistaminiki (astemizol, mizolastin) itd., kontraindicirana.

Pimozid

Sočasna uporaba enega 2 mg odmerka pimozida 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 QTc za približno 10 ms. Zaradi interakcije, ki so jo opazili pri nizkem odmerku pimozida, je sočasna uporaba citaloprama in pimozida kontraindicirana.

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

Selegin (selektivni zaviralec MAO-B)

Farmakokinetična in farmakodinamična študija interakcij 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 ugotovili farmakodinamičnega medsebojnega delovanja. Vendar pa obstajajo poročila, ki navajajo močnejše učinkovanje 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 močnejšega učinkovanja, povezanega s 5-HT.

Dokler ni na voljo več informacij, se sočasna uporaba citaloprama in zaviralcev 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 nastane dinamično součinkovanje, ki lahko povzroči okrepljene neželene učinke (glejte poglavje 4.4). Farmakokinetične reakcije niso bile raziskane.

Krvavitve

Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z antikoagulanti, zdravili, ki vplivajo na delovanje trombocitov, kot so na primer nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), acetilsalicilna kislina, dipiridamol in tiklopidin ali druga zdravila (na primer netipični antipsihotiki), ki lahko povečajo nevarnost 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).

Zdravila, ki povzročijo hipokaliemijo/hipomagneziemijo

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

Zdravila, ki znižujejo prag za pojav epileptičnih napadov

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (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 (npr. antidepresivi (SSRI), nevroleptiki (tioksanteni, butirofenoni), meflokin, bupropion in tramadol).

Alkohol

Kombinacija alkohola in SSRI ni priporočljiva. Klinične raziskave pa sicer niso pokazale neželenega farmakodinamičnega ali farmokinetičnega součinkovanja med citalopramom in alkoholom.

Farmakokinetične interakcije

Biotransformacija citaloprama v demetilcitalopram poteka prek izoencimskega sistema s citokromi P450: CYP2C19 (približno 38 %), CYP3A4 (približno 31 %) in CYP2D6 (približno 31 %). Dejstvo, da se citalopram presnavlja prek 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

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

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko citaloprama

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

Farmakokinetična raziskava součinkovanja litija in citaloprama ni pokazala farmakokinetičnega součinkovanja.

Cimetidin

Cimetidin, močan zaviralec CYP2D6, 3A4 in 1A2, je povzročil zmerno povečanje povprečne koncentracije citaloprama v stanju dinamičnega ravnotežja. Zato je priporočljiva previdnost pri uporabi citaloprama v kombinaciji s cimetidinom. Lahko bo potrebna prilagoditev odmerka.

Omeprazol in drugi zaviralci CYP2C19

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. Previdnost je potrebna, kadar se uporablja sočasno z zaviralci CYP2C19 (npr. omeprazolom, esomeprazolom, flukonazolom, fluvoksaminom, lansoprazolom, tiklopidinom) ali cimetidinom. Utegnilo bi biti potrebno zmanjšanje odmerka escitaloprama na temelju spremljanja neželenih učinkov med sočasnim zdravljenjem.

Metoprolol

Escitalopram (aktiven 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 uporabljajo pri srčnem popuščanju), ali nekatera na osrednji živčni sistem delujoča zdravila, ki se presnavljajo pretežno preko CYP2D6, npr. antidepresivi kot na primer desipramin, 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 ni statistično pomembno zvečalo učinka metoprolola na krvni tlak in srčni ritem.

Vpliv citaloprama na druga zdravila

Farmakokinetična in farmakodinamična raziskava 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 utrip 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

Tako 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 triazolam) ni bilo opaziti sprememb v farmakokinetiki ali pa so bile 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 presnovka imipramina, povečala. Ko je desipramin uporabljen v kombinaciji s citalopramom, je bilo opaziti povečanje plazemske koncentracije desipramina. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka desipramina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Objavljeni podatki o nosečnicah (več kot 2500 izpostavljenih izidov) nakazuje, da ni toksičnih deformacij pri plodu in nedonošenčkih. Kljub temu citaloprama ne smete

uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno in le po tehtni oceni tveganja/koristi.

Novorojenčke mater, ki z jemanjem citaloprama nadaljujejo tudi v kasnejših obdobjih nosečnosti, še zlasti v tretjem trimesečju je treba opazovati. Nenadni prekinitvi zdravljenja med nosečnostjo se je treba izogibati.

Pri novorojenčkih, katerih matere so v zadnjih obdobjih nosečnosti jemale selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI), se lahko pojavijo naslednji simptomi: dihalna stiska, cianoza, apneja, epileptični napadi, nihanja telesne temperature, težave pri hranjenju, bruhanje, hipoglikemija, hipertoniya, hipotoniya, hiperrefleksija, tremor, drgetanje, razdražljivost, letargija, neprestano jokanje, zaspanost in težave pri spanju. Ti simptomi so lahko posledica bodisi serotoninergičnih učinkov ali odtegnitvenih simptomov. V večini primerov se zapleti začnejo takoj ali kmalu (< 24 ur) po rojstvu.

Epidemiološki podatki kažejo, da uporaba SSRI v nosečnosti, zlasti v pozni nosečnosti, lahko 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 pojavita od 1 do 2 primera PPHN.

Dojenje

Citalopram se izloča v materino mleko. Znano je, da bo dojenček, ki se doji, prejel 5 % materinega 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. Priporočena je previdnost.

Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da lahko citalopram vpliva na kakovost sperme (glejte poglavje 5.3).

Posamezna poročila glede jemanja SSRI pri človeku so pokazala, da je vpliv na kakovost sperme reverzibilen. Vpliva na plodnost pri človeku doslej niso opazili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Citalopram ima majhen ali zmeren vpliv na sposobnost za vožnjo motornih vozil in delo s stroji.

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

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so jih opažali pri zdravljenju s citalopramom, so običajno blagi in prehodni. Najizrazitejši so med prvim ali drugim tednom zdravljenja in se ponavadi postopoma zmanjšajo. Neželeni učinki so predstavljeni na podlagi MedDRA terminologije.

Za sledeče reakcije so ugotovili odvisnost od prejetega odmerka: povečano znojenje, suha usta, nespečnost, zaspanost, driska, slabost in utrujenost.

Preglednica prikazuje odstotek neželenih učinkov, povezanih s SSRI-ji in/ali citalopramom, ki je bil opažen pri bodisi $\geq 1\%$ bolnikov v dvojno slepih s placebom kontroliranih preskušanih bodisi po prihodu zdravila na trg. Pogostnosti so opredeljene, kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$); zelo redki ($\leq 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

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 apetit, zmanjšanje telesne mase
	Občasni	zvečan apetit, zvečana telesna masa
	Redki	hiponatriemija
	Neznana	hipokaliemija
Psihiatrične motnje	Pogosti	vznemirjenost, živčnost, zmanjšanje libida, nenormalni orgazmi (ženske), anksioznost, stanja zmedenosti, anoreksija, apatija, motnje spanja, nenormalne sanje, amnezija
	Občasni	agresija, depersonalizacija, halucinacije, manija, eforija, zvečan libido
	Neznana	napadi panike, bruksizem, nemirnost, samomorilne misli, samomorilno vedenje ¹
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	somnolenca, nespečnost, glavobol
	Pogosti	tremor, parastezija, omotica, motnje pozornosti, migrena
	Občasni	sinkopa
	Redki	napad <i>grand mal</i> , diskinezija, tremor, motnje okušanja
	Neznana	konvulzije, serotoniniski sindrom, ekstrapiramidne motnje, akatizija, motnje gibanja
Očesne bolezni	Zelo pogosti	nenormalna akomodacija
	Občasni	midriaza
	Neznana	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	tinitus

Srčne bolezni	Zelo pogosti	palpitacije
	Občasni	bradikardija, tahikardija
	Neznana	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, supraventrikularna in ventrikularna aritmija, vključno s <i>Torsades de pointes</i>
Žilne bolezni	Pogosti	hipotenzija, hipertenzija
	Redki	krvavitve (na primer ginekološke krvavitve, krvavitve v prebavilih, ekhimoze in druge oblike krvavitev kože ali krvavitve mukoznih membran) se lahko pojavijo redko
	Neznana	ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	zehanje, rinitis, sinuzitis
	Občasni	kašljanje
	Neznana	epistaksa
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	suha usta, navzea
	Pogosti	driska, zaprtje, bruhanje, dispepsija, bolečina v trebuhu, flatulenca, zvečano slinjenje
	Neznana	krvavitve prebavil (vključno z rektalnimi krvavitvami)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Redki	hepatitis
	Neznana	nenormalni izvidi testov delovanja jeter
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	zvečano potenje
	Pogosti	pruritus
	Občasni	urtikarija, alopecija, izpuščaj, purpura, fotosenzitivnostna reakcija
	Neznana	ekhimoze, angioedemi
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	mialgija, artralgija
Bolezni sečil	Pogosti	poliurija, motnje mikcije, retenca urina
Motnje reprodukcije in dojk	Pogosti	impotenca, motnje ejakulacije, nezmožnost ejakulacije, anorgazmija pri ženskah, dismenoreja
	Občasni	ženske: menorangija
	Neznana	ženske: metroragija, moški: priapizem, galaktoreja

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	utrujenost, astenija
	Občasni	edem, splošno slabo počutje
	Redki	pireksija

¹ Poročali so o primerih razmišljanja o samomoru in samomorilnem vedenju med zdravljenjem s citalopramom ali kmalu po opustitvi zdravljenja s tem zdravilom (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 zdravila 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, ki so jih opazili ob prenehanju zdravljenja

Prenehanje jemanja SSRI/SNRI (še posebno če je nenadno) ima običajno za posledico pojav odtegnitvenih simptomov. Poročali so o vrtoglavici, senzoričnih motnjah (vključno s parestezijo in občutkom električnega udara), motnjah spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenosti ali tesnobi, navzeji in/ali bruhanju, tresenju, zmedenosti, znojenju, glavobolu, driski, palpitacijah, čustveni nestabilnosti, razdražljivosti in motnjah vida so poročali najpogosteje. Običajno so ti simptomi blagi do zmerni in so samoomejevalni; vendar pa so pri nekaterih bolnikih ti simptomi lahko hudi in/ali trajajo dalj časa. Zato je priporočljivo, da se v primeru, da zdravljenje z zdravilom Citalon PCH ni nič več potrebno, izvede postopno opuščanje zdravljenja s postopnim zmanjševanjem odmerkov (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0) 8 2000 500, Faks: +386 (0) 8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Toksičnost

Obsežni klinični podatki pri prevelikem odmerjanju citaloprama so omejeni in v veliko primerov obsegajo preveliko odmerjanje drugih zdravil ali alkohola. O smrtnih primerih prevelikega odmerjanja so poročali samo pri jemanju citaloprama; kljub temu pa smrtni primeri prevelikega odmerjanja vključujejo tudi druga zdravila.

Simptomi

Poročali so o sledečih neželenih učinkih pri prevelikem odmerjanju citaloprama: konvulzije, tahikardija, dremavost, podaljšanje intervala QT, koma, bruhanje, tremor, hipotenzija, zastoj srca, slabost, serotoniniski sindrom, vznemirjenost, bradikardija, omotica, kračni blok, podaljšanje QRS intervala, hipertenzija, midriaza, torsades de pointes, stupor, potenje, cianoza, hiperventilacija, atrijska in ventrikularna aritmija. Lahko se pojavijo znaki serotoniniskega sindroma, še posebno kadar je sočasno prišlo do zaužitja še drugih zdravil.

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. Potrebno je spremljanje EKG in vitalnih znakov.

V primeru prevelikega odmerjanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem/bradiaritmijami, pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki podaljšajo interval QT in pri bolnikih s spremenjenim metabolizmom, na primer okvaro delovanja jeter, je priporočeno spremljanje stanja z EKG-jem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina:

Antidepresiv, Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina

Oznaka ATC: N06AB04

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Med dolgotrajnim zdravljenjem se ne razvije toleranca na citalopramovo zaviranje privzema 5-HT.

Njegov antidepresiven učinek je verjetno povezan s specifičnim zavrtjem privzema serotonina v možganske živčne celice.

Citalopram skoraj ne vpliva na privzem noradrenalina, dopamina in gamaaminomaslene kisline v nevronske celice. Citalopram nima nobene afinitete, ali pa je ta zelo majhna, za holinergerične, histaminergične in različne adrenergerične, serotoninergične ter dopaminergične receptorje.

Citalopram je bi-ciklični izobenzofuranski derivat, ki kemično ni soroden tricikličnim ali tetracikličnim antidepresivom ali drugim antidepresivom, ki so na razpolago. Tudi najpomembnejši presnovki citaloprama so selektivni zaviralci privzema serotonina, čeprav manj izraziti. Presnovkom se ne pripisuje vloge pri celotnem antidepresivnem učinku.

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani EKG študiji, na zdravih osebah je bila sprememba glede na izhodiščne vrednosti QTc (Fridericia QT korekcija) 7,5 ms (90-odstotni interval zaupanja, 5,9-9,1) pri odmerku 20 mg/dan oziroma 16,7 ms (90-odstotni interval zaupanja, 15,0-18,4) pri odmerku 60 mg/dan (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 in 4.9).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti učinkovine

Absorpcija

Citalopram se po peroralni uporabi hitro absorbira: njegova plazemska koncentracija je največja čez približno štiri ure (od ene do sedem ur). Hrana ne vpliva na absorpcijo zdravila. Biološka razpoložljivost citaloprama, pri peroralnem odmerjanju, je približno 80%.

Porazdelitev

Navidezni porazdelitveni volumen citaloprama je 12 do 17 l/kg. Obseg vezave citaloprama in njegovih presnovkov na plazemske beljakovine znaša manj kot 80%.

Biotransformacija

Citalopram se presnovi v demetilcitalopram, didemetilcitalopram, citalopram-N-oksidi in deaminirani derivat propionske kisline. Derivat propionske kisline je farmakološko neaktiven. Demetilcitalopram, didemetilcitalopram in citalopram-N-oksidi so selektivni zaviralci privzema serotonina, vendar šibkejši kakor citalopram sam.

Najpomembnejši encim, ki sodeluje pri presnovi, je CYP2C19. Možen je tudi določen prispevek encimov CYP3A4 in CYP2D6.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja iz plazme znaša približno 1,5 dneva. Plazemski očistek po sistemski uporabi je približno 0,3 do 0,4 l/minuto, po peroralnem dajanju pa približno 0,4 l/minuto.

Citalopram se izloča v glavnem preko jeter (85%), delno (15%) pa tudi preko ledvic. S sečem se v nespremenjeni obliki izloči 12 do 23% nespremenjenega citaloprama. Jetrni očistek znaša približno 0,3 l/minuto, ledvični pa 0,05 do 0,08 l/minuto.

Koncentracije v stanju dinamičnega ravnotežja so dosežene po enem do dveh tednih. Pokazali so, da je razmerje med ravnotežno plazemsko koncentracijo in prejetim odmerkom linearno. Pri odmerku 40 mg dnevno je dosežena povprečna plazemska koncentracija približno 300 nmol/l. Ni jasne zveze med plazemskimi vrednostmi citaloprama in terapevtskim odzivom ali neželenimi učinki.

Značilnosti, povezane z bolniki

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Ugotovili so, da je pri starejših bolnikih zaradi upočasnjene presnove plazemski razpolovni čas daljši, očistek pa manjši.

Zmanjšana jetrna funkcija

Izločanje citaloprama je pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter počasnejše. Razpolovni čas citaloprama je približno dvakrat daljši, ravnotežna koncentracija citaloprama pri določenem odmerku pa dvakrat večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

Zmanjšana ledvična funkcija

Pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem ledvic so opazili daljši razpolovni čas in majhno povečanje izpostavljenosti citalopramu. Citalopram se izloča počasneje, brez pomembnejšega vpliva na farmakokinetiko citaloprama.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah toksičnosti ponavljajočega se odmerjanja pri podganah so opazili fosfolipidozo v številnih organih. Ta učinek je bil reverzibilen po prenehanju dajanja zdravila. V dolgo časa trajajočih študijah pri živalih s številnimi kationskimi-amfofilnimi zdravili so opazili kopičenje fosfolipidov. Kliničen pomen teh rezultatov ni jasen.

V študijah o toksičnem vplivu na razmnoževanje so pri podganah opazili pojav skeletnih nepravilnosti pri mladičih, ne pa povečane pogostnosti pojavljanja malformacij. Učinki so morda povezani s farmakološko aktivnostjo, ali pa je to posledica škodljivega delovanja na matere. Študije v obdobju ob rojstvu in po njem so odkrile zmanjšano preživetje potomstva med obdobjem dojenja. Morebitno tveganje za ljudi ni znano. Študije na živalih so pokazale, da citalopram ob izpostavljenosti, bistveno večji od izpostavljenosti pri človeku, zmanjša kazalce plodnosti in kazalce nosečnosti, zmanjša število vsaditev in povzroči abnormalnost sperme.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

manitol
celuloza, mikrokristalna
silicijev dioksid, brezvodni koloidni
magnezijev stearat

Obloga:

hipromeloza
makrogol 6000
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v pretisnih omotih PVC/PVDC/aluminij ali v HDPE vsebnike z LDPE zaporko, ki omogoča evidentiranje odprtja in vstavljene v škatle.

Pakiranja:

Pretisni omoti: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 100 x 1 filmsko obloženih tablet.
Vsebnik:
250, 500 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 Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Avstrija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/04/00394/001-036

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. 12. 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 2. 5. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8.7.2020