

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Citalopram Torrex 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg citaloprama v obliki 49,98 mg citalopramijevega bromida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo. Tableta se lahko deli na dve enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje depresije ter preprečevanje poslabšanja in ponovitve le-te.

Panične motnje z agorafobijo ali brez nje.

Obsesivno-kompulzivne motnje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

Zdravljenje depresije

Citalopram se jemlje peroralno v enkratnem dnevnem odmerku 20 mg.

Glede na odziv posameznega bolnika in izraženost depresije lahko odmerek povečamo do največ 60 mg dnevno.

Zdravljenje paničnih motenj

V prvem tednu zdravljenja je priporočljiv enkratni dnevni odmerek 10 mg, ki ga nato povišamo na 20 mg dnevno. Odmerek lahko nato, odvisno od bolnikove odzivnosti, povečamo do največ 60 mg dnevno.

Zdravljenje obsesivno-kompulzivnih motenj

Priporočeni začetni odmerek je 20 mg dnevno. Na osnovi klinične presoje lahko, če je potrebno, odmerek povečujemo po 20 mg do skupno 60 mg dnevno.

Starejši bolniki (> 65 let starosti)

Pri starejših bolnikih se odmerek lahko poveča do največ 40 mg dnevno.

Otroci in mladostniki (< 18 let starosti)

Zdravila Citalopram Torrex se ne sme uporabljati pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let (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

Bolniki z zmanjšano jetrno funkcijo naj dobivajo odmerke, ki ne presežejo 30 mg dnevno.

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 20 mg dnevno, odvisno od odziva posameznega bolnika (glejte poglavje 5.2).

Trajanje zdravljenja

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

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

Pri obsesivno-kompulzivnih motnjah začne zdravilo delovati po 2 – 4 tednih, z nadaljnjim izboljšanjem tekom časa.

Prekinitveni simptomi ob prenehanju zdravljenja z SSRI

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 jemanja

Citalopram Torrex tablete se jemljejo v enkratnem dnevnem odmerku.

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).

MAOI (zaviralci monoaminooksidaze)

Poročali so o primerih resnih in včasih celo smrtno nevarnih reakcijah pri bolnikih, ki so

prejemali SSRI v kombinaciji z zaviralci monoaminooksidaze (MAOI), vključno s selektivnim zaviralcem MAO-B selegilinom in reverzibilnim MAOI (RIMA) moklobemidom. Enako velja za bolnike, ki so pred kratkim prenehali jemati SSRI in so pričeli jemati MAOI.

Pri nekaterih primerih so se pojavili značilnosti, podobne serotoniniskemu sindromu.

Citalopram se ne sme uporabljati skupaj z MAOI, vključno s selegilinom v odmerkih nad 10 mg dnevno.

Zdravljenje s citalopramom se lahko prične 14 dni po prenehanju zdravljenja z neselektivnim MAOI in najmanj po enem dnevu po prenehanju zdravljenja z moklobemidom. Zdravljenje z MAOI se lahko uvede 7 dni po prekinitvi zdravljenja s citalopramom (glejte poglavje 4.5).

Sočasno zdravljenje s pimozidom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Glede zdravljenja starejših bolnikov in tistih z zmanjšanim delovanjem jeter ali ledvic glejte poglavje 4.2.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Zdravila Citalopram Torrex tablete ne smete uporabiti 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 pogostejše 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, odraščanjem, kognitivnim in vedenjskim razvojem.

Paradokсна tesnoba

Nekateri bolniki s panično motnjo lahko občutijo intenzivnejše simptome tesnobe na začetku zdravljenja z antidepresivi. Ta paradokсна reakcija običajno mine v prvih dveh tednih po začetku zdravljenja. Da bi se zmanjšala verjetnost pojava paradokсне tesnobe, se priporoča uporaba nižjih začetnih odmerkov (glejte poglavje 4.2).

Hiponatremija

Hiponatremija, je bila opisana kot redek neželeni učinek pri zdravljenju z SSRI, verjetno zaradi neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH). Kaže, da je tveganje večje 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

pojavi 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 povezana z razvojem akatizije, za katero je značilen subjektivno neprijeten oziroma moteč nemir in potreba po pogostem gibanju, ki jo spremlja nezmožnost mirnega sedenja ali stanja. 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 bipolarno afektivno motnjo lahko pride do premika v smer manične faze. Kadar bolnik preide v manično fazo, je potrebno zdravljenje s citalopramom prekiniti.

Krči

Čeprav so poskusi na živalih pokazali, da citalopram nima epileptogenega potenciala, ga je potrebno, tako kot druge antidepresive, pri bolnikih s krči v anamnezi uporabljati previdno.

Sladkorna bolezen

Kot je opisano pri drugih psihotropnih zdravilih, lahko tudi citalopram spremeni odzivnost na inzulin in uravnavanje koncentracije glukoze, zato je morda potrebna prilagoditev antidiabetične terapije pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Prav tako lahko tudi sama depresija vpliva na ravnovesje glukoze.

Serotoninski sindrom

Pri uporabi citaloprama hkrati z zdravili, ki imajo serotonergične učinke, kot so sumatriptan ali drugi triptani, tramadol in triptofan, je priporočljiva previdnost.

Pri bolnikih, ki so dobivali SSRI, so v redkih primerih poročali o pojavu serotoninskega sindroma. Na razvoj tega stanja lahko kaže kombinacija simptomov, vključno z agitacijo, zmedenostjo, tremorjem, mioklonusom in hipertermijo (glejte poglavje 4.5).

Krvavitev

Pri bolnikih zdravljenih z SSRI, obstajajo poročila o krvavitvah v kožo, kot npr. ekhimoze in purpura. Pri bolnikih, ki prejemajo SSRI, je torej potrebna previdnost, še zlasti ob hkratnem zdravljenju s peroralnimi antikoagulantmi, zdravili, za katere je znano, da vplivajo na funkcijo

trombocitov (npr. atipični antipsihotiki, fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), tiklopidin in dipiridamol). Enako velja za bolnike s krvavitvami v anamnezi (glejte poglavje 4.5).

EKT (elektrokonvulzivna terapija)

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

Reverzibilni selektivni zaviralci MAO-A

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

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

Šentjanževka

Sočasna uporaba SSRI in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko povzroči večje pojave neželenih odzivov (glejte poglavje 4.5).

Prekinitveni simptomi ob prenehanju zdravljenja z SSRI

Ob prenehanju zdravljenja, še zlasti če je to nenadno, se pogosto pojavijo prekinitveni simptomi (glejte poglavje 4.8). V klinični raziskavi v zvezi s preprečevanjem ponovitve bolezni so se neželeni učinki ob prenehanju zdravljenja s citalopramom pojavili pri približno 40 % bolnikov, zdravljenih s citalopramom, pri bolnikih, ki so nadaljevali z jemanjem citaloprama, pa pri 20 %.

Tveganje za prekinitvene simptome je lahko povezano s številnimi dejavniki, 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 in glavobol.

Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni, pri nekaterih bolnikih pa so lahko tudi resnejši po intenziteti.

Nasploh se ti simptomi sami omejijo in običajno izzvenijo v dveh tednih, pri nekaterih posameznikih pa lahko vztrajajo dlje časa (2 – 3 mesece ali več). Glede na bolnikove potrebe je ob prenehanem zdravljenju torej priporočljivo postopno nižati odmerek v obdobju več tednov ali mesecev (glejte "Prekinitveni simptomi ob prenehanju zdravljenja z SSRI" in poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamično součinkovanje

Na farmakodinamični ravni obstaja nekaj dokumentiranih primerov serotoninškega sindroma pri citalopramu, moklobemidu in buspironu.

Kontraindicirane kombinacije

MAOI (neselektivni kot tudi selektivni zaviralci MAO-A (moklobemid)) – tveganje glede serotoninškega sindroma (glejte poglavje 4.3).

Pimozid

Sočasna uporaba enega odmerka pimozida (2 mg) je pri osebah, ki so se 11 dni zdravile z racemnim citalopramom (40 mg/dan), povzročila povečanje AUC in C_{max} pimozida, čeprav ne konsistentno v celotni študiji. Sočasna uporaba pimozida in citaloprama je povzročila srednje povečanje intervala QT za približno 10 ms. 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 raziskava součinkovanja pri sočasni uporabi citaloprama (20 mg dnevno) in selegilina (10 mg dnevno) (selektivni zaviralec MAO-B) ni pokazala klinično pomembnih interakcij. Kombinacijo citaloprama in selegilina so bolniki dobro prenašali.

Serotonergična zdravila

Litij in triptofan

V kliničnih raziskavah, v katerih so bolniki dobivali citalopram sočasno z litijem, niso ugotovili farmakodinamičnega součinkovanja. 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.

Sočasna uporaba serotonergičnih zdravil (npr. tramadola ali sumatriptana) lahko privede do močnejšega učinkovanja, povezanega s 5-HT.

Šentjanževka

Med SSRI in zeliščnim pripravkom iz šentjanževke (*Hypericum perforatum*) lahko nastane dinamično součinkovanje, ki lahko povzroči okrepljene neželene učinke (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve

Pri bolnikih, zdravljenih s SSRI, so bile opisane krvavitve v kožo, kot npr. ekhimoze in purpura. Zato je potrebna previdnost pri bolnikih, ki prejemajo SSRI, še zlasti ob hkratnem zdravljenju s peroralnimi antikoagulant; z zdravili, ki vplivajo na funkcijo trombocitov (npr. atipični antipsihotiki, fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), tiklopidin in dipiridamol). Enako velja za bolnike s krvavitvami v anamnezi (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).

Alkohol

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

Farmakokinetično součinkovanje

Biotransformacija citaloprama v demetilcitalopram poteka prek encimskega 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 in da je v klinični praksi zelo majhna verjetnost farmakokinetičnih interakcij ob sočasni uporabi citaloprama in drugih zdravil.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko citaloprama

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

Farmakokinetična raziskava součinkovanja litija in citaloprama ni pokazala farmakokinetičnega součinkovanja.

Cimetidin (močen zaviralec CYP2D6, 3A4 in 1A2) je povzročil zmerno povečanje plazemskih ravni citaloprama. Pri sočasni uporabi cimetidina ne priporočamo zmanjševanja odmerkov citaloprama.

Vpliv citaloprama na druga zdravila

Farmakokinetična in farmakodinamična raziskava součinkovanja 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.

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.

V farmakokinetični raziskavi součinkovanja citalopram ni povzročil sprememb v farmakokinetiki digoksina, kar pomeni, da citalopram ne pospešuje niti zavira P-glikoproteina.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Klinične izkušnje uporabe pri nosečnicah so omejene, vendar ni bilo prejetih poročil, ki bi zahtevala povečano pozornost.

Glede na študije toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja (I., II. in III. faza raziskav) ni vzrokov za posebno pozornost pri uporabi citaloprama pri ženskah v rodni dobi.

Potrebno je opazovati novorojenčke mater, ki z jemanjem zdravila Citalopram Torrex 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, so navajali naslednje učinke: dihalno stisko, cianoza, apnejo, krče, nestabilno telesno temperaturo, težave pri hranjenju, bruhanje, hipoglikemijo, hipertonijo, hipotonijo, hiperrefleksijo, tremor, drgetanje, razdražljivost, otopelost, neprestan jok, zaspanost in težave s spanjem. Ti učinki lahko pomenijo bodisi serotonergične učinke, bodisi prekinitvene simptome. V večini primerov do zapletov pride takoj ali kmalu (< 24 ur) po rojstvu.

Dojenje

Citalopram se izloča v materino mleko. Ocenjeno je, da bo dojenček prejel približno 5 % na telesno maso preračunanega materinega 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.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Citalopram ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Citalopram ne vpliva škodljivo na intelektualne sposobnosti in psihomotorično delovanje. Kljub temu je moč pričakovati, da se lahko pri bolnikih s predpisanimi psihotropnimi zdravili poslabšata splošna pozornost in koncentracija, bolnike je treba opozoriti, naj bodo pozorni na svojo zmožnost za vožnjo in upravljanja 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 tednu oziroma v prvih dveh tednih zdravljenja, nato pa navadno minejo. Neželeni učinki so znotraj organskega sistema razvrščeni na podlagi MedDRA klasifikacije po padajoči resnosti.

Odvisnost od odmerka so ugotovili pri naslednjih neželenih učinkih: močnejše potenje, suha usta, nespečnost, zaspanost, driska, siljenje na bruhanje in utrujenost. Pogostnost je opredeljena, kot sledi: 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 ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	Pogostnost	Priporočeni izrazi
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Neznana pogostnost	Trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	Neznana pogostnost	Preobčutljivost BDO ¹ Anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	Neznana pogostnost	Neustrezno izločanje ADH

Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	Zmanjšan apetit BDO
	Občasni	Povečan apetit
	Redki	Hiponatriemija
Psihiatrične motnje	Pogosti	Vznemirjenost, zmanjšana spolna sla, tesnoba, živčnost, zmedenost, nenormalni orgazem (ženske)
	Občasni	Agresivnost, depersonalizacija, halucinacije, manija
	Neznana pogostnost	Panični napad, bruksizem, nemir; samomorilno obnašanje in razmišljanje o samomoru**
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	Zaspanost, nespečnost NUD ²
	Pogosti	Tremor, parestezija NUD
	Občasni	Sinkopa
	Redki	Grand mal krči, diskinezija
	Neznana pogostnost	Krči BDO, serotoninški sindrom, ekstrapiramidne motnje NUD, akatizija, motnje gibanja, sedacija, glavobol, vrtoglavica
Očesne bolezni	Občasni	Midriaza
	Neznana pogostnost	Motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	Tinitus
Srčne bolezni	Občasni	Bradikardija, tahikardija

	Neznana pogostnost	Palpitacije
Žilne bolezni	Neznana pogostnost	Ortostatična hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	Zehanje
	Neznana pogostnost	Epistaksa
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	Suha usta, siljenje na bruhanje
	Pogosti	Driska BDO, bruhanje
	Neznana pogostnost	Krvavitev v prebavilih (vključno z rektalno krvavitvijo), zmanjšano ali povečano izločanje slin, dispepsija, zaprtje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Redki	Hepatitis
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	Močnejše potenje
	Pogosti	Srbenje
	Občasni	Koprivnica, alopecija, kožni osip, purpura BDO
	Neznana pogostnost	Ekhimoza, angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	Mialgija, artralgiya
Bolezni sečil	Občasni	Zastoj urina
Motnje reprodukcije in dojk	Pogosti	Impotenca, motnje ejakulacije BDO, nezmožnost ejakulacije
	Občasni	Ženske: menoragija
	Neznana pogostnost	Ženske: metroragija

		Moški: priapizem, galaktoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	Utrujenost
	Občasni	Edem
	Neznana pogostnost	Občutek hlada
Preiskave	Pogosti	Zmanjšanje telesne mase
	Občasni	Povečanje telesne mase
	Neznana pogostnost	Neustrezne vrednosti jetrnih testov

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

Število bolnikov: citalopram / placebo = 1.346 / 545

¹BDO = brez določene oznake

²NUD = ni uvrščena drugje

* = statistično značilna razlika ($P < 0,05$)

Povezava z odmerkom = statistično značilna povezava z odmerkom

Izkušnje v obdobju trženja so pokazale primere podaljšanja intervala QT, pretežno pri bolnikih z že prej obstoječo boleznijo srca.

Prekinitveni simptomi ob prenehanju zdravljenja

Prenehanje zdravljenja s citalopramom (še zlasti če je nenadno) običajno privede do prekinitvenih simptomov. Najpogostejše 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, palpitacije, čustveno nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Na splošno so ti dogodki blagi do zmerni in izzvenijo 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 postopno zniževati odmerke (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 zdravil in 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: krči, tahikardija, zaspanost, podaljšanje intervala QT, koma, bruhanje, tremor,

hipotenzija, srčni zastoj, siljenje na bruhanje, serotoniniski sindrom, vznemirjenost, bradikardija, omotica, kračni blok, podaljšanje intervala QRS, hipertenzija in midriaza.

Zdravljenje

Specifičnega antidota ni. Potrebno je vzpostaviti in ohranjati dihalno pot, zagotoviti ustrezno oksigenacijo in delovanje dihal. Morda pride v poštev izpiranje želodca in uporaba aktivnega oglja. Izpiranje želodca je treba opraviti čim prej po zaužitju zdravila. Poleg splošnih podpornih ukrepov je priporočljivo tudi nadzorovanje delovanja srca in vitalnih znakov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidepresivi, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotoninina.

Oznaka ATC: N06AB04.

Mehanizem delovanja

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

Citalopram je zelo selektiven zaviralec ponovnega privzema serotoninina (SSRI), brez učinka 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 afinitete 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 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 delovanja in nima sedativnega učinka 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.

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)_B je približno 12 – 17 l/kg. Vezava na plazemske beljakovine je pri citalopramu in njegovih glavnih presnovkih manj kot 80 %.

Presnova

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 znašajo običajno 30 – 50 % oziroma 5 – 10 % koncentracije citaloprama. Biotransformacija citaloprama v demetilcitalopram poteka prek 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 tednu 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 presnove ugotovili daljše razpolovne čase (1,5 – 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

Toksičnost pri enkratnem odmerku

Toksičnost citaloprama pri enkratnem odmerku je nizka.

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

V raziskavah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ni bilo zaskrbljujočih ugotovitev, ki bi vplivale na terapevtsko uporabo citaloprama.

Raziskave toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja

Glede na podatke, dobljene v raziskavah toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja (I., II. in III. faza), ni razlogov, da bi bilo potrebno posvečati posebno pozornost uporabi citaloprama pri ženskah v rodni dobi.

V mleku se citalopram pojavlja v nizkih koncentracijah.

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 maso mladičev. Citalopram in njegovi presnovki dosežejo fetalne koncentracije, ki so 10 – 15-krat večje od koncentracij pri materi. Klinične izkušnje z uporabo pri nosečnicah in med dojenjem so omejene.

Mutagenost in kancerogenost

Citalopram nima mutagenih ali kancerogenih potencialov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

manitol (E421)

mikrokristalna celuloza (E460)

brezvoden koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 28 filmsko obloženimi tabletami (4 x 7 tablet v pretisnem omotu;
PVC/PVDC/aluminijski pretisni omot).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Torrex Chiesi Slovenija, d.o.o., Trdinova 4, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

5363-I-112/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

12.01.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.12.2009