

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Serogram 20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Serogram 20 mg: всяка таблетка съдържа 20 mg циталопрам (citalopram)(под формата на 24.98 mg циталопрам хидробромид)

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

20 mg: Бели, овални, с делителна черта, филмирани таблетки, обозначени с "С" и "N" симетрично на делителната черта.

Таблетките от 20 mg могат да се разделят на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на депресия и предотвратяване на рецидив/нов епизод.
Паническо разстройство с или без агорафобия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Лечение на депресия

Циталопрам трябва да се прилага перорално като еднократна дневна доза от 20 mg. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента и тежестта на депресията, дозата може да бъде увеличена максимално до 60 mg дневно.

Лечение на паническо разстройство

През първата седмица се препоръчва еднократна дневна доза от 10 mg, която след това да бъде увеличена на 20 mg дневно. Дозата може да бъде допълнително увеличена до максимално 60 mg/ден в зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента.

Старческа възраст (>65 години)

При пациенти в напреднала възраст дозата може да бъде увеличена максимално до 40 mg дневно.

Деца и юноши (<18 години)

Serogram не трябва да се използва при лечението на деца и юноши на възраст под 18 години, виж точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ <u>2401</u>	<u>04-08-08</u>
Одобрено: <u>20/08.07.08</u>	



Намалена бъбречна функция

При пациенти с лека до умерена степен на бъбречна недостатъчност не се налага корекция на дозата. Към момента не разполагаме с данни за лечение на пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 20 mL/min).

Намалена чернодробна функция

Пациенти с намалена чернодробна функция трябва да получават доза не по-голяма от 30 mg дневно.

Слаби метаболитатори по отношение на CYP2C19

При пациенти, за които е извектно, че са слаби метаболитатори по отношение на CYP2C19 се препоръчва начална доза от 10 mg дневно през първите две седмици на лечение. Дозата може да бъде увеличена до 20 mg дневно в зависимост от индивидуалния отговор на пациента (вж. точка 5.2.).

Продължителност на лечението

Антидепресивният ефект обикновено се появява между 2 и 4 седмица. Лечението с антидепресанти е симптоматично и поради това следва да продължи достатъчно дълго, най-често до 6 месеца след възстановяването с цел да се предотврати рецидив. При пациенти с рекурентна депресия (униполарна) може да се наложи поддържащата терапия да продължи няколко години с цел предотвратяване на нови епизоди.

Максимална ефективност при лечението на паническо разстройство се постига след около 3 месеца и резултатът се запазва след продължително лечение.

Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране приема на СИОПС

Рязкото спиране на приема трябва да се избягва. При спиране на лечението с циталопрам, дозата трябва постепенно да се намалява в продължение на период от поне две седмици, за да се намали риска от реакции на отнемане (Вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). В случай на поява на симптоми на непоносимост в следствие от намаляването на дозата или от прекъсване на лечението, може да се обмисли подновяване на преди това предписаната доза. Впоследствие лекарят би могъл да продължи с намаляване на дозата, но по-плавно.

Начин на приложение

Циталопрам таблетки се прилагат като еднократна дневна доза.

Циталопрам таблетки могат да се вземат по всяко време на деня и приемът им не зависи от приема на храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

MAO-инхибитори (инхибитори на моноаминооксидазата)

Съобщава се за случаи на сериозни и понякога фатални реакции при пациенти, получавали СИОПС в комбинация с инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори), включително селективния MAO-B инхибитор selegiline и на обратимия MAO-инхибитор moclobemide, и при пациенти, прекратили наскоро лечение със СИОПС и започнали лечение с MAO-инхибитор.

Някои от случаите се представят със симптоми наподобяващи серотонинов синдром.

Циталопрам не трябва да се използва в комбинация с MAO-инхибитори, включително и със selegiline в дози по-високи от 10 mg дневно.



Лечение с циталопрам може да започне 14 дни след прекратяване приема на не-селективни MAO-инхибитори и поне един ден след прекратяване приема на moclobemide. Лечение с MAO-инхибитори може да започне 7 дни след прекратяване приема на циталопрам (виж точка 4.5).

Едновременна употреба с pimoziide.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечение на пациенти в старческа възраст и пациенти с нарушена бъбречна и чернодробна функция, вж. точка 4.2.

Употреба при деца и юноши на възраст под 18 години

Seorgam не трябва да бъде използван при лечението на деца и юноши на възраст под 18 години. Суицидно насочено поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (преобладаващо агресия, противопоставяне и гняв) са били по-често наблюдавани при клинични проучвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти в сравнение с такива, приемали плацебо. Ако основавайки се на клинична необходимост, въпреки всичко се вземе решение за лечение, пациентът трябва да бъде внимателно мониториран за поява на суицидни симптоми. В допълнение, липсват дългосрочни данни за безопасността при деца и юноши, касаещи растежа, съзряването, когнитивното и поведенческо развитие.

Парадоксална тревожност

При някои пациенти с паническо разстройство може да се наблюдава засилване на тревожността в началото на лечението с антидепресанти. Тази парадоксална реакция обикновено отзвучава в продължение на първите две седмици след започване лечението. Препоръчва се ниска начална доза с цел да се намали вероятността за парадоксален анксиогенен ефект (вж. точка 4.2.).

Хипонатриемия

Съобщава се за хипонатриемия, вероятно дължаща се на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон, като рядка нежелана реакция при употребата на СИОПС. Особено пациентките в напреднала възраст могат да бъдат рискова група в това отношение.

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията се свързва с увеличен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицидно поведение). Рискът се запазва до настъпване на значима ремисия. Тъй като подобрението може да не настъпи през първите няколко или повече седмици от лечението, пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани до настъпване на такова подобрение. Общият клиничен опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне в ранните етапи на възстановяване.

Други психиатрични състояния, за които Seorgam се предписва, също могат да се свържат с увеличен риск от суицидно поведение. В допълнение тези състояния могат да са коморбидни с голям депресивен епизод. Следователно е необходимо същите предпазни мерки, съблюдавани при лечение на пациенти с голям депресивен епизод, да бъдат спазвани и при лечение на пациенти с други психиатрични разстройства.

За пациентите с предшестващо суицидно поведение или за пациентите, демонстриращи значима степен на суицидна нагласа преди началото на лечението, е известно, че са изложени на по-голям риск от суицидни мисли или суицидни опити и затова по време на лечението трябва да бъдат внимателно проследявани. Мета-анализът на плацебо контролирани клинични проучвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични заболявания показва увеличен риск от суицидно поведение при лечение с антидепресанти в сравнение с плацебо при пациенти под 25 годишна възраст.

Лекарствената терапия трябва да бъде съпроводена с внимателно проследяване пациентите и особено на онези, изложени на увеличен риск, най-вече в началото на лечението и след промяна на дозата.



Пациентите (и хората, които ги обгрижват) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение за каквото и да било клинично влошаване, суицидно поведение или мисли, както и необичайни промени в поведението и от незабавната нужда от медицинска консултация, ако тези симптоми се появят.

Акатизия/психомоторно неспокойствие

Използването на СИОПС/СНРИ се свързва с развитието на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или стресиращо неспокойствие и необходимост от чести движения, съпроводени от невъзможност да се седи или стои мирно. Това най-вероятно би могло да се случи през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развиват тези симптоми, увеличаването на дозата би могло да бъде вредно.

Мания

При пациенти с биполарно афективно разстройство може да се провокира манийна фаза. Ако пациентът влезе в манийна фаза, приемът на циталопрам трябва да се прекрати.

Припадъци

Независимо, че експерименти при животни са показали, че циталопрам няма епилептогенен потенциал, той, подобно на другите антидепресанти, следва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнестични данни за припадъци.

Диабет

Както е описано и при други психотропни медикаменти, циталопрам може да промени реакцията спрямо инсулин и глюкоза и това да наложи корекция на антидиабетната терапия при пациенти страдащи от диабет; в допълнение на това самата депресия може да засегне глюкозния баланс на пациента.

Серотонинов синдром

Необходимо е особено внимание при едновременното използване на циталопрам с лекарствени продукти, притежаващи серотонергични ефекти подобно на суматриптан или други триптани, трамадол и триптофан. Рядко се съобщава за "серотонинов синдром" при пациенти приемали СИОПС. Комбинация от симптоми, най-вероятно включващи агитация, обърканост, тремор, миоклонус и хипертермия, могат да бъдат показателни за развитието на това състояние (вж. точка 4.5).

Кръвоизливи

Има съобщения за кожни хеморагични нарушения като например екхимози и пурпура при употребата на СИОПС. Препоръчва се повишено внимание при пациенти, които приемат СИОПС особено при успоредна употреба с перорални антикоагуланти, с други лекарствени продукти, за които е известно, че нарушават тромбоцитните функции (напр. атипични невротептици и фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС), тиклопидин и дипиридамомл) и при пациенти със склонности към кървене (Вж. точка 4.5).

ЕКТ (Електроконвулсивна терапия)

Клиничният опит за едновременно приложение на СИОПС и ЕКТ е ограничен, поради което се препоръчва повишено внимание.

Обратими, селективни MAO-A инхибитори

Комбинирането на циталопрам с MAO-A инхибитори обикновено не се препоръчва поради риск от отключване на серотонинов синдром (вж. точка 4.5).

За информация за едновременно лечение с неселективни, необратими MAO-инхибитори вж. точка 4.5.

Жълт кантарион



Едновременната употреба на СИОПС и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да предизвика повишаване честотата на нежелани реакции. (вж. точка 4.5).

Симптоми на отнемане при прекратяване на лечението със СИОПС

Симптомите на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението със СИОПС са чести, особено когато прекратяването е внезапно (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). При клинично проучване на циталопрам за предотвратяване на рецидив, нежеланите реакции след преустановяване на активното лечение са били наблюдавани при 40% от пациентите срещу 20% от пациентите, продължаващи циталопрам.

Рискът от симптоми на отнемане би могъл да зависи от няколко фактора, включително продължителност на терапията и дозировка, както и стъпката на намаляване на дозата. Най-често докладваните реакции са - замаяност, сензорни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и интензивно сънуване), ажитираност или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и визуални нарушения. Най-общо тези симптоми са леки до умерени, но въпреки това, при някои пациенти те може да са тежки като интензивност.

Те обикновено се случват през първите няколко дни от прекъсване на лечението, но съществуват много редки доклади за подобни симптоми и при пациенти, които са пропуснали доза по невнимание.

В общи линии тези симптоми се самоограничават и обикновено се разсейват в рамките на 2 седмици, макар при някои хора те да продължават по-дълго (2-3 месеца или повече). Следователно се препоръчва циталопрам постепенно да бъде намаляван при прекъсване на лечението за период от няколко седмици или месеци в зависимост от нуждите на пациента (вж. "Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране приема на СИОПС", т. 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Помощни вещества

Таблетките съдържат монохидратна лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Larr или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

На фармакодинамично ниво съществуват само няколко документирани случая на серотонинов синдром със циталопрам и моклобемид и буспирон.

Противопоказани комбинации

MAO-инхибитори (неселективни, както и селективни А (moclobemide)) – риск от "серотонинов синдром". (Виж точка 4.3).

Пимозид

Едновременната употреба на единична доза пимозид 2 mg при пациенти, приемащи рацемичен циталопрам 40 mg/ден в продължение на 11 дни, е довела до увеличаване на AUC и C_{max} на пимозид, макар и не постоянно по време на изпитването. Едновременната употреба на пимозид и циталопрам е довела до средно увеличение на QTc интервала с приблизително 10 msec. Поради регистрираното взаимодействие при ниски дози пимозид, едновременното приложение на циталопрам и пимозид е противопоказано.

Комбинации изискващи предпазни мерки при употреба Selegiline (селективен MAO-B инхибитор)



Проучване за фармакокинетични/фармако-динамични взаимодействия при едновременно приложение на циталопрам (20 mg дневно) и selegiline (10 mg дневно) (селективен MAO-B инхибитор), не е показало клинично значими взаимодействия. Пациентите понасят добре комбинацията циталопрам-сележилин.

Серотонинергични лекарствени продукти

Литий и триптофан

Не са открити и фармакодинамични взаимодействия в клинични проучвания при едновременно приложение на циталопрам и литий. Независимо от това, съществуват съобщения за усилване на ефектите, когато СИОПС са прилагани заедно с литий или триптофан и поради това едновременната употреба на циталопрам и тези лекарствени продукти трябва да се осъществява с повишено внимание.

Едновременното приложение със серотонинергични лекарствени продукти (напр. трамадол, суматриптан) може да доведе до усилване на 5-HT свързаните ефекти.

Жълт кантарион

Могат да възникнат динамични взаимодействия между СИОПС и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), които да доведат до увеличаване на нежеланите лекарствени реакции (вж. точка 4.5).

Кръвоизливи

Има съобщения за кожни хеморагични нарушения като например екхимози и пурпура при употребата на СИОПС. Препоръчва се повишено внимание при пациенти, които приемат СИОПС особено при успоредна употреба с перорални антикоагуланти, с други лекарствени продукти, за които е известно, че нарушават тромбоцитните функции (напр. атипични невролептици и фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидните противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) тиклопидин и дипирамол) и при пациенти със склонности към кървене (вж. точка 4.4).

ЕКТ (електро-конвулсивна терапия)

Липсват клинични проучвания, които да установяват рисковете и ползите от комбинираното приложение на електро-конвулсивна терапия (ЕКТ) и циталопрам (вж. точка 4.4).

Алкохол

Комбинирането на алкохол и СИОПС не е препоръчително. Независимо от това, клиничните проучвания не са установили нежелани фармакодинамични взаимодействия между циталопрам и алкохол.

Фармакокинетични взаимодействия

Биотрансформацията на циталопрам до деметилциталопрам се медира от следните изозими на системата цитохром P450: CYP2C19 (~38%), CYP3A4 (~31%) и CYP2D6 (~31%).

Фактът, че циталопрам се метаболизира от повече от един изозим означава, че инхибиране на биотрансформацията му е малко вероятно и едновременното приложение на циталопрам с други лекарствени продукти в клиничната практика е малко вероятно да доведе до фармакокинетични лекарствени взаимодействия.

Повлияване на фармакокинетиката на циталопрам от други лекарствени продукти

Едновременното приложение с кетоконазол (моцнен CYP3A4 инхибитор) не променя фармакокинетиката на циталопрам.



Фармакокинетично проучване с литий и циталопрам не е показало никакви фармакокинетични взаимодействия.

Симетидин (мощен CYP2D6, 3A4 и 1A2 инхибитор) предизвиква умерено повишаване на стабилните плазмени нива на циталопрам. Принципно не се препоръчва редуциране на дозата циталопрам при едновременна употреба със симетидин.

Ефект на циталопрам върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Проучване за фармакокинетични/фармако-динамични взаимодействия при едновременно приложение на циталопрам и метопролол (CYP2D6 субстрат) е показало двукратно увеличение на концентрацията на метопролол, но не е установено статистически значимо увеличение на ефекта на metoprolol върху кръвното налягане и сърдечната честота при здрави доброволци.

Циталопрам и диметилциталопрам са незначителни инхибитори на CYP2C9, CYP2E1 и CYP3A4 и само слаби инхибитори на CYP1A2, CYP2C19 и CYP2D6 в сравнение с други СИОПС, за които е установено, че са значими инхибитори.

Поради това не се установяват никакви или само много малки промени във фармакокинетиката, които не са от клинично значение при приложението на циталопрам със CYP1A2 субстрати (дозапин и теофилин), CYP2C9 субстрати (варфарин), CYP2C19 субстрати (имипрамин и мефенитоин), CYP2D6 субстрати (спартеин, имипрамин, амитриптилин, рисперидон) и CYP3A4 субстрати (варфарин, карбамазепин и триазолам).

Във фармакокинетично проучване за взаимодействия циталопрам не е предизвикал никакви промени във фармакокинетиката на дигоксин, което означава, че циталопрам нито индуцира, нито инхибира Р-гликопротеина.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Клиничният опит за употреба при бременни жени е ограничен, но не са получавани съобщения, които да налагат специални съображения.

Основавайки се на данни от проучвания за репродуктивна токсичност (сегмент I, II и III) липсват причини за специални съображения при употребата на циталопрам при жени в детородна възраст.

Необходимо е новородените да бъдат наблюдавани, когато майките са употребявали Serogram през късните етапи на бременността, особено през третия триместър. Внезапно прекъсване на приема трябва да се избягва по време на бременността.

Следните симптоми биха могли да се появят при новородени от майки, използвали СИОС/СНРИ през късните етапи на бременността: респираторен дистрес, цианоза, апнея, припадъци, нестабилна температура, трудност при хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, нервност, раздразнителност, летаргичност, постоянен плач, сомнолентност и трудно заспиване. Тези симптоми могат да се дължат или на серетонергични ефекти или симптоми на отнемане. В повечето от случаите усложненията започват веднага или скоро (<24 часа) след раждането.

Кърмене

Циталопрам се екскретира в майчиното мляко. Очаква се кърмачето да получи около 5% от дневната доза на майката отнесена към телесното ѝ тегло (mg/kg). Липсват или са наблюдавани минимални ефекти върху кърмачетата. Съществуващата информация, обаче, е недостатъчна за оценката на риска за детето.

Препоръчва се повишено внимание.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Циталопрам не засяга интелектуалните функции и психомоториката. Независимо от това, при пациенти, на които са предписани психотропни медикаменти, може да се очаква нарушение на концентрацията и вниманието, поради което се изисква повишено внимание по отношение на способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции наблюдавани при употребата на циталопрам са обикновено леки и преходни. Те са най-силно изразени през първите една или две седмици от лечението и обикновено отзвучават след това. Нежеланите лекарствени реакции са представени, използвайки терминологията на MedDRA.

По отношение на следните реакции е установен дозо-зависим ефект: увеличено изпотяване, сухота в устата, инсомния, сомнолентност, диария, гадене и умора.

Таблицата показва процентът на нежеланите лекарствени реакции, свързани със СИОПС и/или циталопрам и наблюдавани както при $\geq 1\%$ от пациентите в двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания, така и по време на постмаркетинговия период. Честотите са определени както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), много редки ($\leq 1/10000$), неизвестни (не могат да бъдат изчислени от наличните данни).

Системо-органна класификация по MedDRA база данни	Честота	Предпочитан термин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неизвестна (не може да бъде изчислена от наличните данни)	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Неизвестна (не може да бъде изчислена от наличните данни)	Съръхчувствителност NOS Анафилактична реакция
Нарушения на ендокринната система	Неизвестна (не може да бъде изчислена от наличните данни)	Нарушена АДХ секреция
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Намален апетит NOS ^{1a}
	Нечести ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)	Увеличен апетит
	Редки ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$)	Хипонатриемия
Психични нарушения	Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ажитираност, намалено либидо, тревожност, нервност, обърканост, абнормен оргазъм (жени)
	Нечести ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)	Агресия, деперсонализация, халюцинации, мания
	Неизвестна (не може да бъде изчислена от наличните данни)	Паническа атака, бруксизъм, неспокойствие, суицидни мисли, суицидно поведение ¹
Нарушения на нервната система	Много чести ($\geq 1/10$)	Сомнолентност, инсомния NEC ^{2a}
	Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Тремор, парестезия NEC
	Нечести ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)	Синкоп
	Редки ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$)	Конвулсии grand mal, дискинезия
	Неизвестна (не може да бъде изчислена от наличните данни)	Конвулсии NOS, серотонинов синдром, екстрапирамидни нарушения NEC, акатизия, двигателни разстройства
Нарушения на очите	Нечести ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)	Мидриаза
	Неизвестна (не може да бъде изчислена от наличните данни)	Визуални смущения
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Тинитус

¹ Случаи на суицидни мисли и суицидно поведение са докладвани по време на терапията с циталопрам или скоро след приключването ѝ (вж. точка 4.4)



Сърдечни нарушения	Нечести ($\geq 1/1000, \leq 1/100$)	Брадикардия, тахикардия
Съдови нарушения	Неизвестна (не може да бъде изчислена от наличните данни)	Ортостатична хипотензия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести ($\geq 1/100, < 1/10$)	Прозяване
	Неизвестна (не може да бъде изчислена от наличните данни)	Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Много чести ($\geq 1/10$)	Сухота в устата, гадене
	Чести ($\geq 1/100, < 1/10$)	Диария NOS ^{1a} , повръщане
	Неизвестна (не може да бъде изчислена от наличните данни)	Стомашно-чревна хеморагия (включително ректална хеморагия)
Хепато-билиарни нарушения	Редки ($\geq 1/10000, \leq 1/1000$)	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести ($\geq 1/10$)	Увеличено потене
	Чести ($\geq 1/100, < 1/10$)	Пруритус
	Нечести ($\geq 1/1000, \leq 1/100$)	Уртикария, алопеция, обрив, пурпура NOS ^{1a}
	Неизвестна (не може да бъде изчислена от наличните данни)	Екхимоза, ангиоедеми
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести ($\geq 1/100, < 1/10$)	Миалгия, артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести ($\geq 1/1000, \leq 1/100$)	Ретенция на урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести ($\geq 1/100, < 1/10$)	Импотентност, еякулационни нарушения NOS ^{1a} , невъзможност за еякулация
	Нечести ($\geq 1/1000, \leq 1/100$)	Жени: Менорагия
	Неизвестна (не може да бъде изчислена от наличните данни)	Жени: Метрорагия Маже: Приапизъм, галакторея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести ($\geq 1/100, < 1/10$)	Умора
	Нечести ($\geq 1/1000, \leq 1/100$)	Оток
Изследвания	Чести ($\geq 1/100, < 1/10$)	Увеличение на теллото
	Нечести ($\geq 1/1000, \leq 1/100$)	Намаление на теллото
	Неизвестна (не може да бъде изчислена от наличните данни)	Абнормни стойности на чернодробния функционален тест

Брой пациенти: Циталопрам / плацебо = 1346 / 545

^{1a} NOS = Неслесифицирани по друг начин

^{2a} NEC = Некласифицирани на друго място

През пост-маркетинговия период са били докладвани случаи на удължаване на QT-интервала, главно при пациенти, страдащи от сърдечни нарушения преди започване на лечението.

Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекъсване на лечението със СИОПС

Прекъсването на лечението с циталопрам (особено, когато то е бързо) обикновено води до симптоми на отнемане. Най-често докладваните реакции са замаяност и инзорни



нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително инсомния и интензивно сънуване), ажитираност или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност, визуални смущения. Най-общо тези събития са слаби до умерени и са самозатихващи, въпреки че при някои пациенти те биха могли да бъдат тежки и/или с по-голяма продължителност. Следователно, препоръчва се, когато вече не е необходимо лечение с циталопрам, да бъде проведено постепенно спиране чрез намаляване на дозата (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение и точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

4.9 Предозиране

Токсичност

Изчерпателните клинични данни относно предозирането с циталопрам са ограничени и в много от случаите се наблюдава едновременно предозиране с други лекарствени продукти/алкохол. Докладвани са случаи с фатален изход при предозиране единствено с циталопрам; въпреки това при болшинството от фаталните случаи има едновременно предозиране с други лекарства.

Симптоми

Следните симптоми са били наблюдавани при докладваните случаи на предозиране с циталопрам: конвулсии, тахикардия, сомнолентност, удължаване на QT-интервала, кома, повръщане, тремор, хипотензия, сърдечен арест, гадене, серотонинов синдром, ажитираност, брадикардия, замайност, бедрен блок, удължаване на QRS интервала, хипертензия и мидриаза.

Лечение

Няма специфичен антидот. Осигурете и поддържайте приток на въздух, обезпечете адекватно насищане с кислород и респираторни функции. Може да се обмисли прилагането на стомашен лаваж и използване на активен въглен. Стомашният лаваж трябва да се осъществи колкото е възможно по-скоро след пероралния прием. Едновременно с общите симптоматични поддържащи мерки е препоръчително да бъдат мониторирани сърдечните и жизнени признаци.

5. ФАРАМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

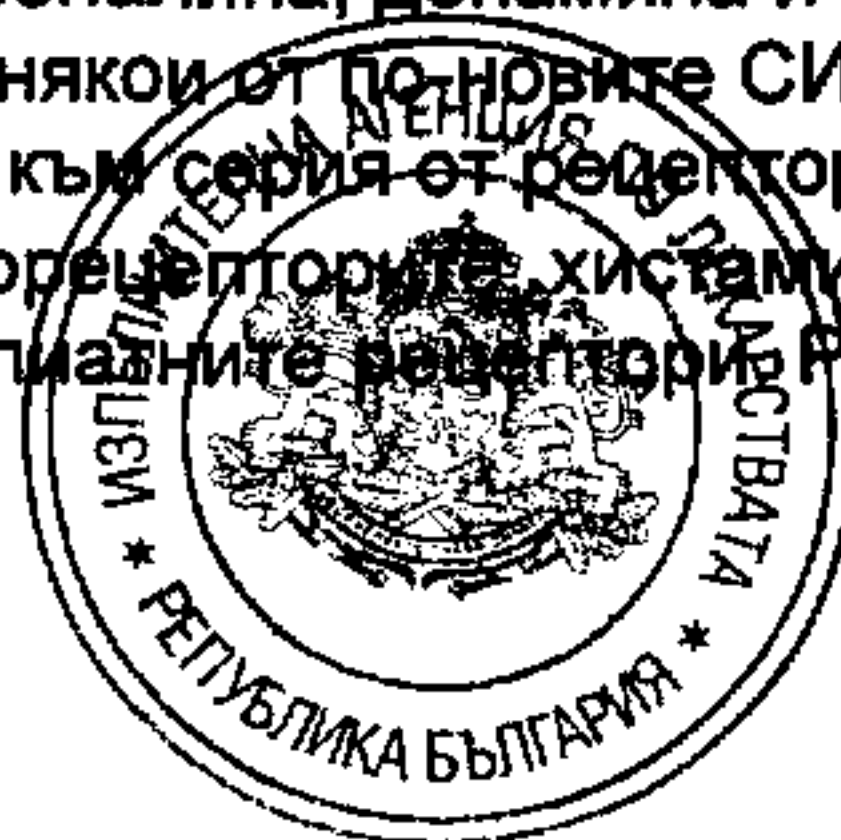
Фармакотерапевтична група: антидепресанти, селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина.

АТС-код: N 06 AB 04

Механизъм на действие

Биохимични и поведенчески проучвания показват, че циталопрам е мощен инхибитор на обратното поемане на серотонина (5-HT). В резултат на дългосрочно лечение с циталопрам не се развива толеранс по отношение инхибирането на обратното поемане на серотонина.

Циталопрам е високо селективен инхибитор на обратното поемане на серотонина (СИОПС) без или с минимален ефект върху поемането на норадреналина, допамина и ГАМК. За разлика от повечето трициклични антидепресанти и някои от по-новите СИОПС, циталопрам не проявява или има много слаб афинитет към серия от рецептори включващи 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ и D₂ рецепторите, α_1 -, α_2 -, β -адренорецепторите, хистаминовите H₁, мускариновите холинергични, бензодиазепи-новите и опиатните рецептори. Редица



функционални *in vitro* тестове върху изолирани органи, както и функционални *in vivo* тестове потвърждават липсата на афинитет към рецепторите. Тази липса на ефекти върху рецепторите може да обясни защо циталопрам предизвиква по-малко от традиционните нежелани лекарствени реакции такива като сухота в устата, микционни и дефекационни нарушения, замъглено виждане, седиране, кардиотоксичност и ортостатична хипотензия.

Основните метаболити на циталопрам са също СИОПС, въпреки че тяхната мощност и коефициент на селективност са по-слаби от тези на циталопрам. Независимо от това, коефициентите на селективност на метаболитите са по-високи от тези на много от по-новите СИОПС. Метаболитите не допринасят за цялостния антидепресивен ефект.

Фармакодинамични ефекти

Потискането на REM-фазата на съня може да се счита като предиктор на антидепресивното действие. Подобно на трицикличните антидепресанти, други СИОПС и MAO-инхибитори, циталопрам потиска REM-фазата на съня и засилва делта съня. Въпреки че циталопрам не се свързва с опиатните рецептори, той потенциира антиноцицептивния ефект на най-често използваните наркотични аналгетици.

При хора циталопрам не засяга когнитивните (интелектуални) функции и психомоториката, и не проявява или има минимален седиращ ефект било при самостоятелен прием или в комбинация с алкохол.

В проучване с еднократно дозиране при доброволци циталопрам не предизвиква намаляване на саливацията, както и в нито едно от проучванията със здрави доброволци циталопрам не е довел до значителни промени в кардиоваскуларните параметри. Циталопрам няма ефект върху серумните нива на растежния хормон. Циталопрам подобно на други СИОПС може да увеличи плазмените нива на пролактина, което е вторичен ефект на стимулиращата роля на серотонина по отношение на пролактина и не е от клинично значение.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията е почти пълна и не зависи от приема на храна (T_{max} средно 3 h). Пероралната бионаличност е около 80%.

Разпределение

Обемът на разпределение (V_d)_B е около 12-17 L/kg. Свързването с плазмените протеини е под 80% за циталопрам и основните му метаболити.

Биотрансформация

Циталопрам се метаболизира до активните деметилциталопрам, дидеметилциталопрам, циталопрам-N-оксид и неактивен дериват на деаминирана пропионова киселина. Всички активни метаболити са също СИОПС, въпреки че са по-слаби от основното съединение. Непромененият циталопрам е доминиращото съединение в плазмата. Концентрациите на деметилциталопрам и дидеметилциталопрам са обикновено 30-50% и 5-10% съответно от концентрациите на циталопрам. Биотрансформацията на циталопрам до деметилциталопрам се медуира от CYP2C19 (~38%), CYP3A4 (~31%) и CYP2D6 (~31%).

Елиминиране

Полуживотът на елиминиране ($T_{1/2}$) е около 1½ дни и системният плазмен клирънс на циталопрам (Cl_s) е около 0,3-0,4 L/min, а оралният плазмен клирънс (Cl_{oral}) е около 0,4 L/min. Циталопрам се екскретира главно през черния дроб (85%) и останалите (15%) през бъбреците. 12-23% от дневната доза се екскретира с урината в непроменен вид.



Чернодробният (остатъчен) клирънс е около 0,3 L/min, а бъбречният клирънс е около 0,05-0,08 L/min.

Линеарност

Кинетиката е линеарна. Стабилни плазмени нива се достигат за 1 до 2 седмици. Средни концентрации от 300 pmol/l (165-405 pmol/l) се достигат при дневна доза от 40 mg.

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

При пациенти в старческа възраст се наблюдава удължен полуживот (1.5-3.75 дни) и намалени стойности на клирънса (0.08-0.3 L/min) поради намалена интензивност на метаболизма. Стабилните плазмени концентрации са два пъти по-високи при пациенти в напреднала възраст спрямо тези при пациенти в млада възраст при провеждане на лечение с еднаква доза.

Намалена чернодробна функция

Циталопрам се елиминира по-бавно при пациенти с намалена чернодробна функция. Полуживотът на циталопрам е почти два пъти удължен и стабилните плазмени нива при една и съща приложена доза при пациенти с намалена чернодробна функция ще бъдат два пъти по-високи в сравнение с тези при пациенти с нормална чернодробна функция.

Намалена бъбречна функция

Циталопрам се елиминира по-бавно при пациенти с леко до умерено намалена бъбречна функция без значително повлияване на фармакокинетиката му. Към момента липсват данни за лечение на пациенти с тежка степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 20 ml/min).

Полиморфизъм

Проучвания *in vivo* показват, че метаболизмът на циталопрам не проявява клинично значим полиморфизъм по отношение на спартеин/дебризоквиновото оксидиране (CYP2D6). При CYP2C19, като предпазна мярка, трябва да се обмисли първоначална доза от 10 mg за пациенти, за които се знае, че са слаби метаболизатори (вж. точка 4.2)

Фармакокинетична/фармакодинамична връзка

Липсва ясна връзка между плазмените нива на циталопрам и терапевтичния отговор или нежеланите лекарствени реакции.

Метаболитите не допринасят за общия антидепресивен ефект.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Циталопрам има ниска остра токсичност.

Хронична токсичност

При проучванията за хронична токсичност не са открити данни, които да налагат специални съображения при терапевтичното използване на циталопрам.

Репродуктивна токсичност

Основавайки се на данните от проучвания за репродуктивна токсичност (сегмент I,II,III) няма причини за специални съображения при употребата на циталопрам при жени във фертилна възраст. Циталопрам преминава в майчиното мляко в малки количества.

Проучвания за ембриотоксичност при плъхове с дози от 56 mg/kg/ден, които предизвикват токсичност у майката, са показали костни аномалии в областта на гръбначния стълб и ребрата. Майчините плазмени концентрации са били 2-3 пъти по-високи от терапевтичните концентрации при човек. При плъхове, циталопрам не е показал ефект върху фертилитета, бременността и постнаталното развитие, но е довел до по-ниско телло при



раждането. Циталопрам и неговите метаболити достигат фетални концентрации, които са 10-15 пъти майчините плазмени концентрации. Клиничният опит при бременни жени и по време на лактация е ограничен.

Мутагенен и канцерогенен потенциал

Циталопрам не притежава мутагенен и канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Таблетки (сърцевина):

Царевично нишесте,
Монохидратна лактоза,
Целулоза, микрокристална
Коповидон,
Глицерол 85%,
Натриева кроскарамелоза
Магнезиев стеарат

Обвивка:

Хипромелоза 5,
Макрогол 400,
Титаниев диоксид Е 171.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

На всяка опаковка е отбелязан срокът на годност.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°С

6.5 Данни за опаковката

Блистери от по 14 таблетки в опаковка от 28.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lundbeck Export A/S
Ottliavej 9



DK-2500 Copenhagen-Valby
Denmark

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 9600121

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Международна рождена дата: 30.01.1989 (Дания)

Дата на първо разрешаване : 5.06.1996

Дата на последно подновяване: 29.12.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:

11. ОТПУСКАНЕ

Само по лекарско предписание.

