

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Серопрам 20 mg филмирани таблетки
Seropram 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 20 mg циталопрам (citalopram) под формата на циталопрам хидробромид (citalopram hydrobromide), 24,98 mg.

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели, овални филмирани таблетки, с делителна черта, обозначени с "С" и "N" от двете страни на делителната черта.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Депресия

Възрастни

Циталопрам трябва да се прилага перорално като еднократна дневна доза от 20 mg.

В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде увеличена максимално до 40 mg дневно.

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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9000121
Разрешение №	18-12-2024
BG/MA/MP -	67367
Одобрение №	



Паническо разстройство

Възрастни

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 40 mg/ден в зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента.

Продължителност на лечението

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

Старческа възраст (>65 години)

При пациенти в старческа възраст дозата трябва да бъде намалена на половина от препоръчителната доза, например: 10-20 mg дневно. Максималната препоръчителна доза при хора в старческа възраст е 20 mg дневно.

Деца и юноши (<18 години)

Циталопрам 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

Намалена бъбречна функция

При пациенти с лека до умерена степен на бъбречна недостатъчност не се налага корекция на дозата. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с тежко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс по-малко от 30 mL/min, вж. Точка 5.2).

Намалена чернодробна функция

Препоръчителната първоначална доза при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане е 10 mg дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дозата може да бъде увеличена максимално на 20 mg дневно. Внимание и допълнително титриране на дозата се препоръчва при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (вж. Точка 5.2).

Слаби метаболитори по отношение на CYP2C19

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

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 една до две седмици, за да се намали риска от реакции на отнемане (вж. точка 4.4 и 4.8). В случай на поява на симптоми на непоносимост вследствие 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).
МАО-инхибитори (моноамино оксидазни инхибиторни)

Циталопрам не трябва да се използва при пациенти приемащи моноаминооксидазни инхибитори (МАО-инхибитори), (включително и сележилин) в дози по-високи от 10 mg дневно. Лечение с циталопрам може да започне 14 дни след прекратяване приема на не-селективни МАО-инхибитори или след посоченото в указаниято за употреба време. Лечение с МАО-инхибитори може да започне 7 дни след прекратяване приема на циталопрам (виж точка 4.5).

Циталопрам е противопоказан в комбинация с линезолид, освен ако има условия за стриктно наблюдение и контрол на кръвното налягане (вж. точка 4.5)

Циталопрам е противопоказан при пациенти с известно удължаване на QT интервала или вроден удължен QT интервал.

Циталопрам е противопоказан в комбинация с лекарствени продукти известни да удължават QT интервала.

Циталопрам не трябва да се използва едновременно с пимозид (вж. също точка 4.5).

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

Циталопрам 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 и обикновено обратима при прекъсване на терапията. Пациентки в напреднала възраст са в по-голям риск.

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 циталопрам 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 от 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, съпроводжани 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

Припадъците са потенциален риск при антидепресивни лекарства. Циталопрам трябва да се прекрати при всеки пациент който получи припадъци. Циталопрам трябва да се избягва при пациенти с нестабилна епилепсия, а при пациенти с контролирана епилепсия трябва внимателно да се контролира. Циталопрам трябва да се прекрати ако има нарастване на честотата на припадъците.

Диабет

При пациенти с диабет, лечението със СИОПС може да промени гликемичния контрол. Дозата инсулин и/или перорални хипогликемични средства може да се нуждае от адаптиране.

Серотонинов синдром

Рядко се съобщава за “серотонинов синдром” при пациенти приемали СИОПС. Комбинацията от симптоми, най-вероятно включващи ажитация, обърканост, тремор, миоклонус и хипертермия, могат да бъдат показателни за развитието на това състояние. Лечението на циталопрам трябва да се спре незабавно и да се започне лечение на симптомите.



Серотонинергични лекарства

Циталопрам не трябва да се използва едновременно с лекарства със серотонинергичен ефект като триптани (включително суматриптан и окситриптан), опиоиди (включително трамадол), и триптофан.

Кръвоизливи

Има съобщения за удължено време на кръвене и/или на кръвене на кожата, като например екхимози, гинекологични кръвоизливи, стомашно-чревно кръвене и други видове кръвене на кожата и/или лигавиците при СИОПС (вж. точка 4.8). SSRI/SNRI могат да увеличат риска от послеродово кръвотечение (вж. точки 4.6 и 4.8). Препоръчва се повишено внимание при пациенти, които приемат СИОПС особено при едновременна употреба на активни вещества известни да влияят на тромбоцитната функция или други активни вещества, които могат да увеличат риска от кръвоизлив, както и при пациенти със склонност към кръвене (вж. точка 4.5)

ЕКТ (Електроконвулсивна терапия)

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

Жълт кантарион

Нежелани реакции могат да бъдат по-чести при едновременната употреба на циталопрам и билкови препарати съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Следователно циталопрам и препарати съдържащи жълт кантарион не трябва да се приемат едновременно (вж. 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). 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).

Сексуална дисфункция

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)/инхибиторите на обратното захващане на серотонина и норадреналина (SNRIs) могат да причинят симптоми на сексуална дисфункция (вж. точка 4.8). Има съобщения за дълги периоди на сексуална дисфункция, където симптомите са продължили, въпреки преустановяване приема на SSRIs/SNRI



Психоза

Лечението на психотични пациенти с депресивни епизоди може да засили психотичните симптоми.

Удължаване на QT интервала

Установено е, че циталопрам предизвиква дозо-зависимо удължаване на QT интервала.

Докладвани са случаи на удължаване на QT интервала и камерна аритмия, включително torsade de pointes по време на пост-маркетинговия период, предимно при пациенти от женски пол с хипокалиемия или с предшестващо удължаване на QT интервала, или други сърдечни заболявания (виж т. 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Препоръчва се повишено внимание при пациенти със сигнификантна брадикардия или при пациенти със скорошен остър миокарден инфаркт или декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

Електролитни нарушения като хипокалиемия и хипомагнезиемия увеличават риска от злокачествени аритмии и трябва да бъдат коригирани преди започване на лечение с циталопрам.

Ако пациенти със стабилно сърдечно заболяване се лекуват, е необходимо да се обмисли преглед с ЕКГ преди започване на лечението.

Ако по време на лечението с циталопрам се появят симптоми на сърдечна аритмия, лечението трябва да се преустанови и да се направи ЕКГ.

Закритоъгълна глаукома

SSRI, включително циталопрам, могат да имат ефект върху размера на зениците, което води до мидриаза. Този мидриатичен ефект има потенциала да стесни очния ъгъл, което води до повишено вътреочно налягане и закритоъгълна глаукома, особено при предразположени пациенти. Поради това, циталопрам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със закритоъгълна глаукома или анамнеза за глаукома.

Помощни вещества

Таблетките съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Серопрам съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

На фармакодинамично ниво са докладвани случаи на серотонинов синдром с циталопрам и моклобемид и буспирон.

Противопоказани комбинации

MAO-инхибитори

Едновременната употреба на циталопрам и MAO-инхибитори може да доведе до сериозни нежелани реакции, включително серотонинов синдром (вж. точка 4.3).

Случаи на сериозни и понякога с фатален край реакции са съобщавани при пациенти, приемащи СИОПС в комбинация с моноамин оксидазни инхибитори (MAO-инхибитори), включително



необратимия МАО инхибитор селегилин, обратимите МАО-инхибитори линезолид и моклобемид и при пациенти които скоро са прекъснали СИОПС и са започнали прием на МАО-инхибитори. Някои случаи, представени с признаци, приличащи на серотонинов синдром. Симптомите на взаимодействие с активните вещества с МАО-инхибитор включват: хипертермия, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможни бързи флуктуации на жизнените показатели, промяна на психическия статус, които включват обърканост, раздразнителност и силна възбуда прогресираща до делир и кома (вж. точка 4.3)

Удължаване на QT интервала

Не са провеждани фармакокинетични и фармакодинамични проучвания между циталопрам и други лекарствени продукти, които удължават QT интервала. Не може да бъде изключен натрупващ се ефект между циталопрам и тези лекарствени продукти. Следователно, е противопоказано едновременното приложение на циталопрам с други лекарствени продукти, които удължават QT интервала като Клас IA и III антиаритмични лекарствени продукти, антипсихотици (напр. фенотиазинови производни, пимозид, халоперидол), трициклически антидепресанти, някои антимикробни лекарствени продукти (спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, лекарствени продукти за лечение на малария, в частност халофантрин), някои антихистаминови лекарствени продукти (астемизол, мизоластин).

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 удължаване 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

Селегилин (селективен МАО-В инхибитор)

Проучване за фармакокинетични/фармако-динамични взаимодействия при едновременно приложение на циталопрам (20 mg дневно) и селегилин (10 mg дневно) (селективен МАО-В инхибитор), не е показало клинично значими взаимодействия. Не е препоръчителна едновременната употреба на циталопрам и селегилин (в дози надвишаващи 10 mg дневно).

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. Рутинния контрол на нивата на лития трябва да се продължи както обикновено.

Едновременното приложение със серотонинергични лекарствени продукти напр. опиоиди (включително трамадол) и триптани (включително суматриптан и окситриптан) може да доведе до усилване на 5-HT свързаните ефекти. Не е препоръчително да се приемат едновременно циталопрам и 5-HT агонисти, като суматриптан и други триптани, докато не се получи по-нататъшна информация (вж. т. 4.4).



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). Не са проучвани фармакологични взаимодействия.

Кръвоизливи

Препоръчва се внимание при пациенти, които са лекувани едновременно с антикоагуланти, с лекарствени продукти, за които е известно, че нарушават тромбоцитните функции, като нестероидните противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС), ацетилсалицилова киселина, дипиридабол и тиклопидин или други лекарства (напр. атипични антипсихотици, фенотиазини, трициклически антидепресанти), които могат да повишат риска от кръвоизливи (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

Проучване за фармакокинетични/фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на циталопрам и алкохол, не е показало клинично значими взаимодействия. Въпреки това, не се препоръчва комбинацията циталопрам с алкохол.

Лекарствени продукти, предизвикващи QT удължаване или хипокалиемия/хипомагниемия

Препоръчва се повишено внимание при едновременна употреба на лекарства, които удължават QT интервала или индуцират малигна артимия.

Лекарствени продукти, които понижават прага на гърчове

СИОПС могат да понижат прага на гърч. Препоръчва се повишено внимание когато се използват едновременно с други лекарствени продукти с възможност за понижаване прага на гърч (напр. антидепресанти (SSRIs), невролептици [тиоксантени и бутирофенони]), мефлокин, бупропион и трамадол).

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 като подтискане на един ензим може да се компенсира от друг. Следователно едновременното приложение на циталопрам с други лекарствени продукти е малко вероятно да доведе до фармакокинетични лекарствени взаимодействия.

Храна

Не е съобщавано приема на храна да оказва влияние върху усвояването на циталопрам или други негови фармакокинетични свойства.

Повлияване на фармакокинетиката на циталопрам от други лекарствени продукти

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

Фармакокинетично проучване с литий и циталопрам не е показало никакви фармакокинетични взаимодействия (вж. също по-горе)



Едновременното приложение на есциталопрам (активният енантиомер на циталопрам) и омепразол (инхибитор на CYP2C19) 30 mg веднъж дневно има за резултат умерено (приблизително 50%) увеличение на плазмените концентрации на есциталопрам.

Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение с инхибитори на CYP2C19 (напр. омепразол, езомепразол, флуконазол, флувоксамин, лансопразол, тиклопидин) или циметидин. Корекция на дозата може да е необходима, предвид мониторинга на нежеланите реакции при едновременната употреба (вж. точка 4.4).

Симетидин

Симетидин (мощен CYP2D6, 3A4 и 1A2 инхибитор) предизвиква умерено повишаване на стабилните плазмени нива на циталопрам. Препоръчва се повишено внимание при прилагане на циталопрам в комбинация със симетидин. Корекция на дозата може да е оправдана.

Ефект на циталопрам върху 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 сърдечния ритъм при здрави доброволци. Препоръчва се повишено внимание когато метопролол и циталопрам се прилагат едновременно. Може да се наложи коригиране на дозата.

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

Левомепромазин, дигоксин, карбамазепин

Не са установени никакви или само много малки промени, които са от клинично значение при приложението на циталопрам със CYP1A2 субстрати (клозапин и теофилин), CYP2C9 субстрати (варфарин), CYP2C19 субстрати (имипрамин и мефенитоин), CYP2D6 субстрати (спартеин, имипрамин, амитриптилин, рисперидон) и CYP3A4 субстрати (варфарин, карбамазепин (и неговия метаболит карбамазезин епоксид) и триазолам).

Не са наблюдавани никакви фармакокинетични взаимодействия между циталопрам и левомепромазин, или дигоксин, което означава, че циталопрам нито индуцира, нито инхибира Р-гликопротеина.

Дезипрамин, имипрамин

Във фармакокинетично проучване не е доказан ефект върху нивата нито на циталопрам, нито на имипрамин, въпреки че нивото на дезипрамин, първоначалния метаболит на имипрамин се е повишил. Наблюдавано е повишение на плазмената концентрация на дезипрамин при комбинация с циталопрам. Може да се наложи намаляване на дозата на дезипрами.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Публикуваните данни за бременни жени (повече от 2500 случая на лекарствена експозиция) не показват наличие на малформации и фето – неонатална токсичност.

Въпреки това, циталопрам не трябва да се приема по време на бременност, освен и само след внимателна преценка на съотношението риск/полза.

Необходимо е новородените да бъдат наблюдавани, когато майките са употребявали Серопрам 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.

Епидемиологичните данни предполагат, че употребата на SSRIs по време на бременност, особено в края на бременността, може да увеличи риска от персистираща белодробна хипертония при новороденото (ПБХН). Наблюдаваният риск е приблизително 5 случая на 1000 бременности. В общата популация се срещат 1-2 случая на ПБХН на 1000 бременности. Обсервационните данни показват повишен риск (по-малко от 2 пъти) от послеродово кръвотечение след експозиция на SSRI/SNRI в рамките на последния месец преди раждането (вж. точки 4.4 и 4.8).

Кърмене

Циталопрам се екскретира в майчино 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.

Фертилитет

Данни от опити с животни са показали, че циталопрам може да окаже влияние върху качеството на спермата (вж. точка 5.3). Доклади за клинични случаи при хора са показали, че ефектът върху качеството на спермата е обратим. Влияние върху фертилитета при хора до сега не е наблюдавано.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Циталопрам има малко или умерено влияние върху способността на шофиране и работа с машини. Психоактивните лекарствени продукти могат да намалят способността да се вземат решения и да се реагира при спешни случаи. Пациентите трябва да са информирани за тези нарушения и да се предупредят, че способността им за шофиране и работа с машини може да бъде засегната.

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 ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$), много редки ($\leq 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Системо-органна класификация по MedDRA база данни	Честота	Предпочитан термин
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Свърхчувствителност Анафилактична реакция
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Неадекватна АДХ секреция Хиперпролактинемия
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Намален апетит Намалено тегло
	Нечести	Увеличен апетит Увеличено тегло
	Редки	Хипонатриемия
	С неизвестна честота	Хипокалиемия
Психични нарушения	Чести	Ажитираност, намалено либидо, тревожност, нервност, обърканост, абнормен оргазъм (жени), абнормни сънища
	Нечести	Агресия, деперсонализация, халюцинации, мания
	С неизвестна честота	Паническа атака, бруксизъм, неспокойствие, суицидни мисли, суицидно поведение ¹
Нарушения на нервната система	Много чести	Сомнолентност, инсомния, главоболие
	Чести	Тремор, парестезия, замаяност, нарушение на вниманието
	Нечести	Синкоп
	Редки	Голям епилептичен припадък („гранд мал“), дискинезия, вкусови нарушения
	С неизвестна честота	Конвулсии, серотонинов синдром, екстрапирамидни нарушения, акатизия, двигателни разстройства
Нарушения на очите	Нечести	Мидриаза (което може да е причина за развитие на закритоъгълна глаукома)
	С неизвестна честота	Визуални смущения
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Нечести	Брадикардия, тахикардия
	С неизвестна честота	Удължен QT интервал, вентикларна аритмия включително torsade de pointes



Съдови нарушения	Редки	Хеморагии Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Прозяване
	Редки	Кашлица
	С неизвестна честота	Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Сухота в устата, гадене
	Чести	Диария, повръщане, запек, диспепсия, коремна болка, газове, хиперсаливация
	С неизвестна честота	Стомашно-чревна хеморагия (включително ректална хеморагия)
Хепато-билиарни нарушения	Редки	Хепатит
	С неизвестна честота	Абнормална функция на черния дроб
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Увеличено потене
	Чести	Пруритус
	Нечести	Уртикария, алоpecia, обрив, пурпура, фоточувствителност
	С неизвестна честота	Екхимоза, ангиоедеми
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия, артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Ретенция на урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Импотентност, еякулационни нарушения невъзможност за еякулация
	Нечести	Жени: Менорагия
	С неизвестна честота	Галакторея Жени: Метрорагия, послеродово кървотечение ² Мъже: Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, пирексия
	Нечести	Оток

Брой пациенти: Циталопрам / плацебо = 1346 / 545

¹ Съобщавани са случаи на суицидни мисли и суицидно поведение по време на лечение с циталопрам или скоро след прекратяване на лечението (виж. т. 4.4).

² Това събитие е съобщавано за класа лекарства SSRI/SNRI (вж. точки 4.4 и 4.6).



Удължаване на QT интервала

По време на пост-маркетинговия период са докладвани случаи на камерна аритмия, включително Torsade de Pointes, предимно при пациенти от женски пол, с хипокалиемия и с предшестващо удължаване на QT-интервала или други сърдечни заболявания (виж. т. 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 и 5.1).

Костни фрактури

Епидемиологични проучвания, провеждани основно с пациенти над 50 годишна възраст, показват повишен риск от фрактури на костите при пациенти, приемащи SSRIs и TCAs. Механизмът водещ до този риск е неизвестен.

Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекъсване на лечението със СИОПС

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

Уебсайт: www.bda.bg

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, замаяност, бедрен блок, удължаване на QRS интервала, хипертензия и мидриаза, torsade de pointes, ступор, потене, хипервентиляция и атриална и вентрикуларна аритмия.

Лечение

Не е известен специфичен антидот. Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Да се има предвид активен въглен, лаксативни средства действащи на принципа на осмозата (като



натриев сулфат) и евакуиране на стомашното съдържимо. При нарушено съзнание, пациента трябва да се интубира. Да се наблюдават ЕКГ и жизнените показатели.

Препоръчва се ЕКГ мониториране в случай на предозиране при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност/брадиаритмии, при пациенти с промени в метаболизма, напр. увреждане на черния дроб.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ 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-НТ). 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.

Циталопрам не проявява или има много слаб афинитет към серия от рецептори включващи 5-НТ_{1A}, 5-НТ₂, DA D₁ и D₂ рецепторите, α_1 -, α_2 -, β -адренорецепторите, хистаминовите H₁, мускариновите холинергични, бензодиазепи-новите и опиатните рецептори.

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 МАО-инхибитори, циталопрам потиска REM-фазата на съня и засилва делта съня.

Въпреки че циталопрам не се свързва с опиатните рецептори, той потенцира антиноцицептивния ефект на най-често използваните наркотични аналгетици.

При хора циталопрам не засяга когнитивните (интелектуални) функции и психомоториката, и не проявява или има минимален седращ 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.



При двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на ЕКГ при здрави възрастни, промяната от изходното ниво в QTcF (Fridericia-корекция) е 7,5 (90%CI 5,9-9,1) ms при доза 20 mg дневно и 16,7 ms при 60 mg дневно (виж т.4.3, 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

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 медира 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.

Линейност

Кинетиката е линейна. 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/дебризоксиновото 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 метаболитатори (вж. точка 4.2)

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 тегло 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.

Данни от опити с животни са показали, че циталопрам предизвиква намаляване на индексите на фертилитет и забременяване, намаляване на броя на имплантацията и абнормна сперма при експозиция, което е в повече в сравнение с експозиция при хора.

Мутагенен и канцерогенен потенциал

Циталопрам не притежава мутагенен и канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Царевично нишесте,
Лактоза монохидрат,
Целулоза, микрокристална
Коповидон,
Глицерол 85%,
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат



Филмово покритие:

Хипромелоза 5 mPa.S

Макрогол 400,

Титанов 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°C.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от по 28 таблетки в опаковка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

Ottiliavej 9

2500 Valby

Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 9600121

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

Дата на първо разрешаване: 05.06.1996

Дата на последно подновяване: 18.06.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2024

