

Марк.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dalsan 10 mg film-coated tablets

Dalsan 20 mg film-coated tablets

Dalsan 40 mg film-coated tablets

Далсан 10 mg филмирани таблетки

Далсан 20 mg филмирани таблетки

Далсан 40 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
ГЪМ РУ	2578-80 / 22.07.08
Одобрено:	20 / 08.07.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Dalsan 10 mg филмирани таблетки

10 mg citalopram (под формата на 12.495 mg citalopram hydrobromide) във всяка филмирана таблетка.

Dalsan 20 mg филмирани таблетки

20 mg citalopram (под формата на 24.99 mg citalopram hydrobromide) във всяка филмирана таблетка.

Dalsan 40 mg филмирани таблетки

40 mg citalopram (под формата на 49.98 mg citalopram hydrobromide) във всяка филмирана таблетка.

Списъкът на помощните вещества е представен в т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки за перорално приложение.

Филмирани таблетки от 10 mg: бели или белезникави, без или почти без миризма, кръгли, биконвексни филмирани таблетки маркирани с буквата „Е” от едната страна и цифрите 771 от другата страна.

Повърхността на разчупване е белезникава на цвят.

Филмирани таблетки от 20 mg: бели или белезникави, без или почти без миризма, кръгли, биконвексни с делителна ивица от едната страна филмирани таблетки, маркирани с „Е 772” от другата страна.

Повърхността на разчупване е белезникава на цвят.

Филмирани таблетки от 40 mg: бели или белезникави, без или почти без миризма, кръгли, биконвексни с делителна ивица от едната страна филмирани таблетки, маркирани с „Е 773” от другата страна.

Повърхността на разчупване е белезникава на цвят.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Лечение на депресивни разстройства в началната фаза и като поддържащо лечение, за профилактика на ранни и късни рецидиви;
- Лечение на паническо разстройство с или без агорафобия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозата се определя индивидуално в зависимост от вида и тежестта на депресивното разстройство, а също от състоянието и възрастта на пациента.

Таблетките трябва да се приемат без да се дъвчат с малко вода еднократно дневно, независимо от приема на храна.

Лечение на депресия

Препоръчаната дневна доза е 20 mg. Ако е необходимо тя може да бъде увеличавана с максимум 20 mg дневно всяка следваща седмица до достигане на максимална дневна доза от 60 mg. След настъпване на ремисия обикновено е необходим период на лечение от поне 6 месеца за да се осигури адекватна профилактика на възможността от рецидив. При униполарна рекурентна депресия може да бъде необходимо поддържащото лечение да продължи няколко години.

Лечение на паническо разстройство

В първата седмица на лечение се препоръчва ниска начална доза – 10 mg дневно, тъй като при тези пациенти рискът от поява на първоначална парадоксална тревожна реакция е по-голям. Болшинството от тези пациенти се повлиява добре от поддържаща доза от 20 mg дневно. Максималната дневна доза от 60 mg не трябва да се превишава. Най-добър ефект на citalopram при лечение на паническо разстройство се постига след около 3 месеца, като продължителността на лечението може да бъде няколко месеца в зависимост от индивидуалния отговор.

Пациенти в напреднала възраст (над 65 години)

Обикновено са необходими по-ниски дози (20 mg дневно), в зависимост от индивидуалния отговор. Максималната дневна доза е 40 mg.

Деца и подрастващи до 18 годишна възраст

Не се препоръчва използването на лекарството при тази възрастова група, поради липса на данни за безопасността и ефективността му (виж т. 4.4.).

Увредена чернодробна функция

Дозата трябва да бъде редуцирана до 10 – 20 mg дневно. Максимално допустимата доза е 30 mg дневно.

Увредена бъбречна функция

Не е необходимо намаляване на дозата при лека и умерена степен на бъбречна недостатъчност. Няма данни за случаите с тежка бъбречна недостатъчност (клирънс на креатинина по-малко от 20 ml/min).



4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарственото или помощните вещества;
- Наблюдавани са случаи с тежки и понякога фатални последици при пациенти приемащи селективен инхибитор на обратния захват на серотонина (SSRI) в комбинация с инхибитори на моноамино оксидазата (MAOI), включително селективния MAOI selegiline и обратимия MAOI (RIMA) – moclobemide при пациенти преустановили лечението със SSRI и непосредствено започнали след това лечение с MAO-инхибитор.

В някои от случаите клиничната картина наподобява серотонинов синдром.

Симптомите на лекарствено взаимодействие с MAO-инхибитор включват:

хипертермия, ригидност, миоклонус, нестабилност на вегетативната регулация с възможни бързи флуктуации на жизнените функции, нарушения на менталните функции като обърканост, раздразнимост и прекомерна ажитация прогресираща до делириум и кома.

Citalopram не трябва да се използва в комбинация с MAO-инхибитор; Лечението с citalopram може да започне 14 дни след преустановяване на лечението с необратим MAO-инхибитор и след поне 1 ден от прекратяване на лечението с обратим MAO-инхибитор (RIMA) – moclobemide.

Лечението с MAO-инхибитор или RIMA може да започне след не по-рано от 7 дни от преустановяване на лечението с citalopram (виж т. 4.5.).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Парадоксална тревожност

При някои пациенти лекувани по повод панически пристъпи в началото на лечението с citalopram може да възникне тревожно състояние. За да се избегне тази първоначална парадоксална тревожна реакция е необходимо приложението на пониски начални дози (виж т. 4.2.).

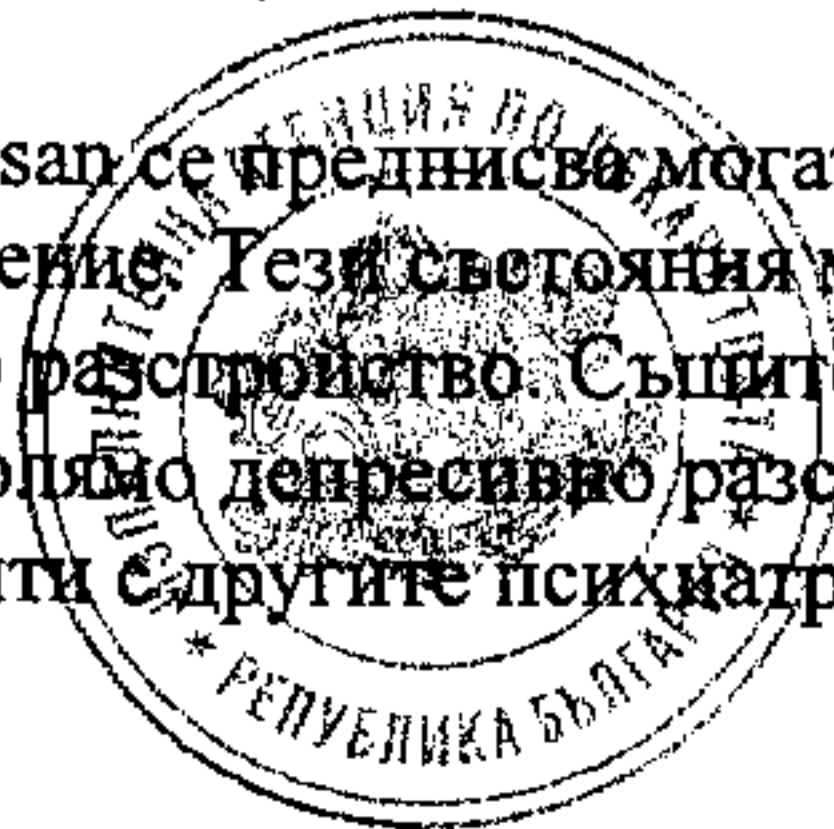
Провокиране на мания/хипомания

При прилагането на citalopram при пациенти с биполлярно разстройство (мания/депресия), може да се наблюдава провокиране на епизод мания/хипомания. При пациенти развили маниен епизод приложението на citalopram трябва да бъде преустановено и да бъде назначено адекватно лечение на манийния епизод.

Суицитет/суицидни намерения или клинично влошаване

Депресията е свързана с увеличен риск от суицидни намерения, самоувреждане и суицитет (суицидно поведение). Този риск съществува до получаване на значителна ремисия. Тъй като през първите няколко седмици на лечение или повече може да не се получи подобрене, пациентите трябва да бъдат стриктно наблюдавани до постигане на такова. Клинично е установено, че през ранните етапи на възстановяването рискът от суицитет може да се увеличи.

Други психиатрични състояния, за които Dalsan се предписва могат също да бъдат свързани с увеличен риск от суицидно поведение. Тези състояния могат също да протичат едновременно с голямо депресивно разстройство. Същите предпазни мерки съблюдавани при лечението на пациенти с голямо депресивно разстройство трябва да бъдат взети по време на лечението на пациенти с другите психиатрични разстройства.



Тъй като е известно, че пациенти с анамнеза за суицидно поведение или такива със значителна степен на суицидни намерения преди започване на лечението, са с повишен риск от суицидни намерения и опити, те трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Един мета-анализ на плацебо контролирани клинични проучвания с приложение на антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични разстройства показва увеличен риск от суицидно поведение при пациентите на антидепресанти в сравнение с тези на плацебо във възрастовата група под 25 години.

Необходимо е стриктно наблюдаване на пациентите особено на тези с висок риск по време на лечението, особено в ранните стадии и след промяна в дозата. Пациентите (и обслужващите тези пациенти) трябва да бъдат предупредени да следят за всяко влошаване на клиничното състояние, суицидно поведение или намерения и необичайни промени в поведението и да потърсят незабавно медицинска помощ, ако горните се появят.

Приложение на citalopram при деца и подрастващи до 18 години

Лекарството не трябва да бъде използвано за лечение при тази възрастова група. В клиничните проучвания е наблюдавана по-висока честота в сравнение с плацебо на суицидно поведение (опити и мисли за самоубийство) и враждебност (предимно агресивно поведение, опониране и гняв) при лечение с антидепресанти на тези пациенти. Ако клиничната необходимост налага вземането на решение за лечение, тези пациенти трябва да бъдат стриктно наблюдавани за появата на суицидни симптоми. Няма и дългосрочни данни за безопасността на приложение на лекарството при деца и подрастващи по отношение на растежа, развитието, когнитивните функции и поведението.

Синдром на отнемане

Внезапното прекратяване на лечението с citalopram след продължително приложение може да предизвика симптоми на отнемане като тремор, тревожност, замаяност, парестезии, гадене, сърцебиене. Появата на тези симптоми може да бъде избегната, ако преустановяването на лечението стане с постепенно намаляване на дозата за период от 1 – 2 седмици.

Серотонинов синдром

Поява на серотонинов синдром е наблюдавана при пациенти лекувани със SSRI. Това състояние се характеризира с комбинация от симптоми, които включват хипертермия, миоклонус, мускулна ригидност, обърканост (раздразнимост, ажитация, делириум, кома) и бързо влошаване на жизнените функции.

Епилепсия

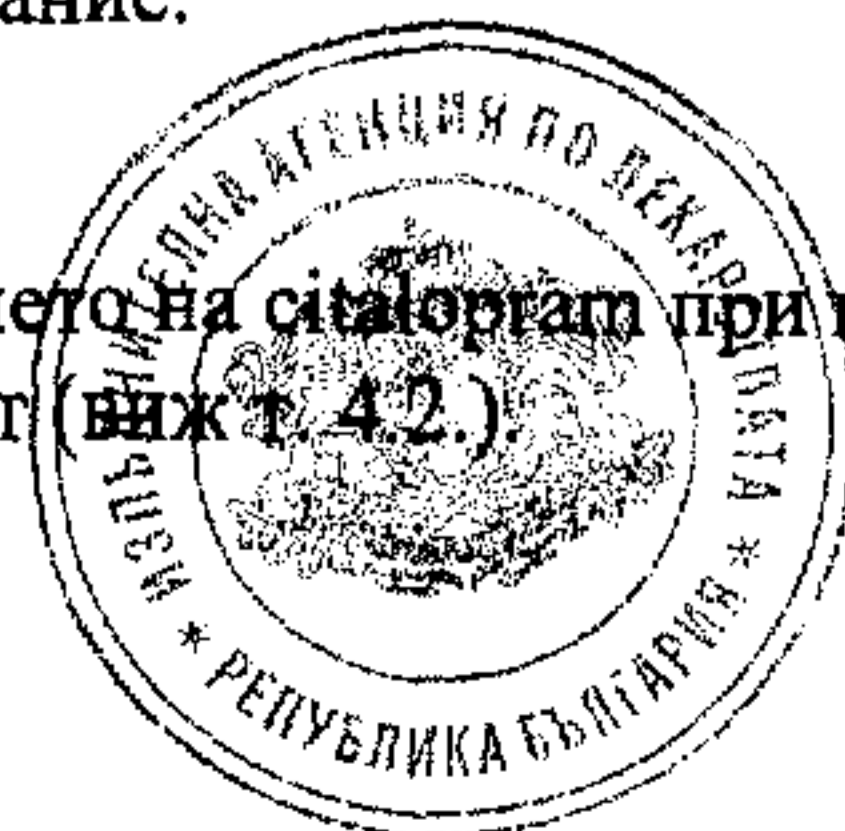
Макар че не са наблюдавани епилептогенни свойства на citalopram в предклиничните проучвания, приемането му трябва да бъде преустановено при увеличение броя на пристъпите по време на лечението.

Електроконвулсивна терапия (ЕСТ)

Поради огарничения клиничен опит на едновременното приложение на лекарството и ЕСТ се препоръчва това да става с повишено внимание.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Необходимо е повишено внимание при приложението на citalopram при пациенти с тежка чернодробна и/или бъбречна недостатъчност (виж т. 4.2.).



Възможен аритмогенен ефект

Факторите, които могат да повлияят разпределението на един метаболит на citalopram (didesmethylcitalopram) трябва да бъдат взети предвид, тъй като увеличените нива на този метаболит теоретично могат да удължат QT интервала при индивиди с повишен риск. В клинични проучвания с голям брой пациенти такова клинически значимо удължаване не беше наблюдавано.

Хипонатриемия

Рядко е наблюдавана хипонатриемия, вероятно дължаща се на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон. Предимно пациенти в напреднала възраст са изложени на този риск.

Захарен диабет

При пациенти с диабет приложението на SSRI може да промени гликемичния контрол, което вероятно се дължи на подобреното на симптомите на депресията. Тогава може да стане необходимо преразглеждане на дозата на инсулина и/или пероралните антидиабетни лекарства.

Кръвоизливи

Наблюдавани са латентни кожни кръвоизливи (екхимози и пурпура), а също и кръвоизливи (напр. в гастроинтестиналния тракт) при лечение със SSRI. Рискът от гастроинтестинални кръвоизливи може да е повишен при пациенти в напреднала възраст лекувани със SSRI. Необходимо е повишено внимание при пациенти лекувани със SSRI и особено при едновременното приложение с лекарства повлияващи тромбоцитната функция (например атипични антипсихотици и фенотиазинови производни, повечето трициклични антидепресанти, аспирин, нестероидни противовъзпалителни), а също при пациенти с анамнеза за разстройства в кръвосъсирването.

Тъй като Dalsan съдържа lactose monohydrate пациенти с редките наследствени състояния галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозно-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат това лекарство.

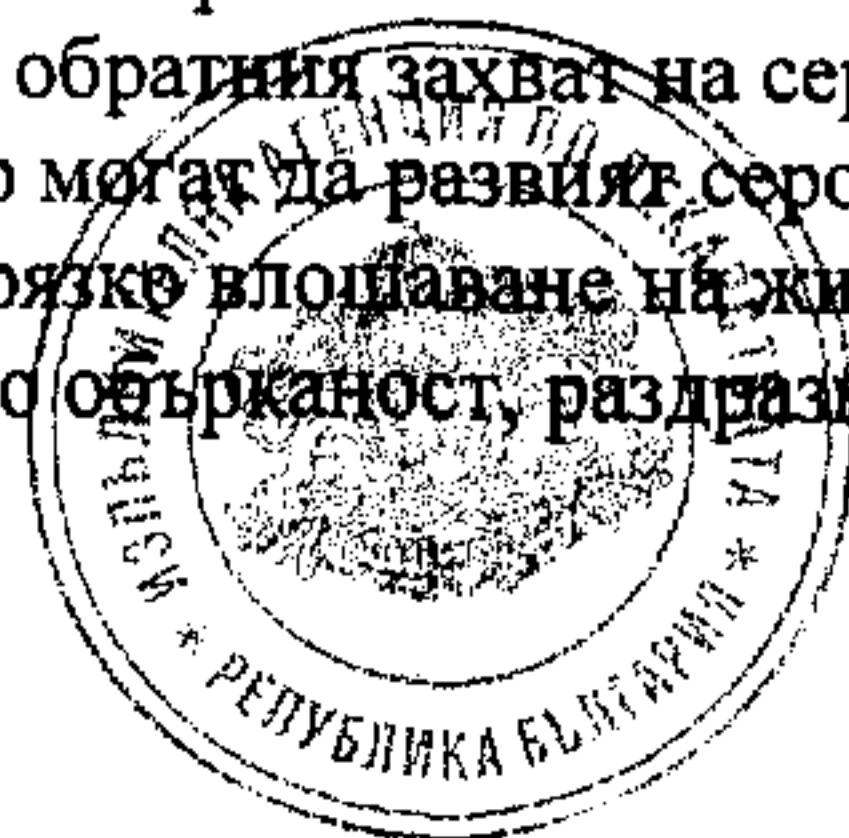
4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Метаболизмът на citalopram е само частично зависим от чернодробния цитохром P450 изоензим CYP2D6 и за разлика от някои други SSRI citalopram е слаб инхибитор на тази ензимна система метаболизираща много лекарства (включително антиаритмици, невролептици, бетаблокери, трициклични антидепресанти и някои SSRI). Също така свързването му с плазмените протеини е относително малко (по-малко от 80 %). Тези свойства допринасят за ниския потенциал за клинично значими лекарствени взаимодействия.

MAO-инхибитори

Поради риска от тежки, понякога фатални лекарствени взаимодействия citalopram не трябва да се прилага едновременно с MAO-инхибитори.

Пациенти приемащи селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI) в комбинация с моноаминооксидазен инхибитор могат да развият серотонинов синдром (хипертермия, ригидност, миоклонус, рязко влошаване на жизнените функции, нарушения в менталните функции като обърканост, раздразнителност и



понякога силна агитация преминаваща в делириум и кома).

Лечението с citalopram трябва да започне не по-рано от минимум 14 дни след преустановяване на лечението с всеки необратим MAO-инхибитор. Поне един, свободен от лечение ден е необходим след преустановяване приемането на обратим MAO-инхибитор (RIMA, напр. moclobemide) и започване лечението с citalopram. Приложението на RIMA или необратими MAO-инхибитори трябва да започне не по-рано от 7 дни след преустановяване лечението с citalopram.

Алкохол

Едновременното приложение на алкохол и citalopram трябва да се избягва, въпреки факта, че за разлика от други психотропни агенти проучванията за взаимодействия не показваха потенциране на когнитивните и психомоторните ефекти на алкохола от citalopram.

Cimetidine

Увеличени максимални плазмени нива (C_{max}) и областта под кривата на плазамената концентрация (AUC) са наблюдавани при едновременно приложение на citalopram и cimetidine, чието клинично значение не е изяснено.

Digoxin

Едновременното приложение на citalopram и digoxin не повлиява фармакокинетиката им.

Литий и триптофан

Едновременното приложение на citalopram и литий не повлиява фармакокинетиката им в значителна степен. Тъй като литий и триптофан увеличават серотонинергичното предаване и могат да потенцират ефектите на citalopram, пациентите на едновременно лечение с тези лекарства трябва да бъдат под стриктен лекарски контрол.

Sumatriptan

В много редки случаи са наблюдавани слабост, хиперрефлексия и липса на координация при едновременно приложение на citalopram и sumatriptan (селективен 5-HT₁ агонист). Тези пациенти трябва да бъдат под лекарски контрол.

Warfarin

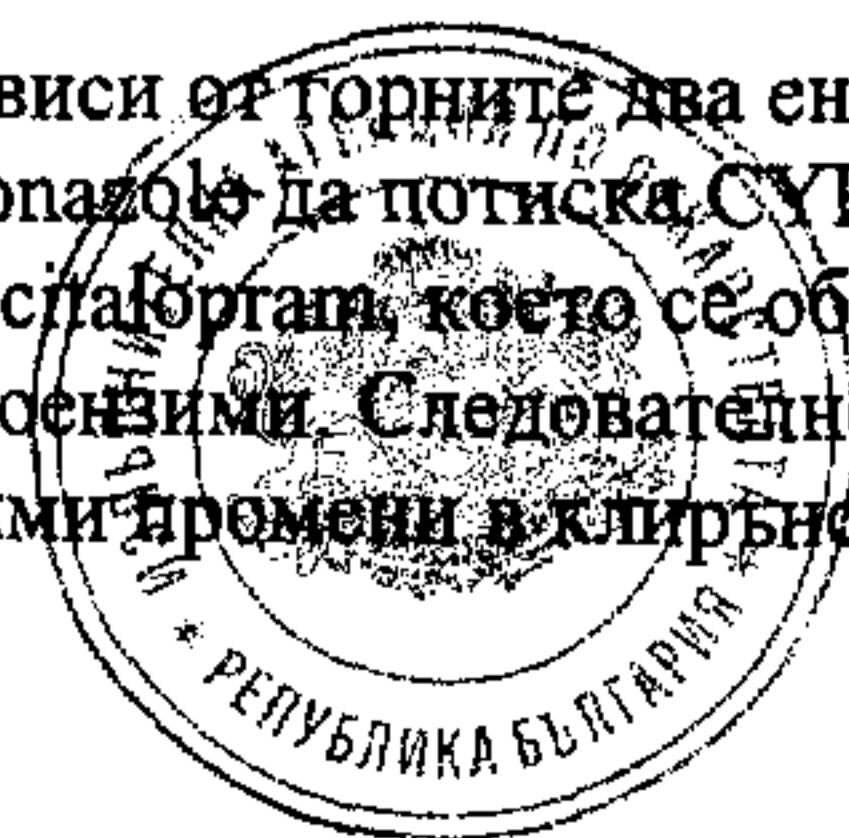
Едновременното приложение с citalopram не повлиява фармакокинетиката на warfarin, но удължава протромбиновото време с 5 %. Клиничното значение е неясно.

Carbamazepine

Едновременното приложение на citalopram и carbamazepine не повлиява фармакокинетиката им в значителна степен. Тъй като carbamazepine е активатор на микрозомните ензими, рискът carbamazepine да увеличи клирънса на citalopram съществува при едновременното им приложение.

CYP3A4 и CYP2C19 инхибитори (напр. ketoconazole, itraconazole, fluconazole или erythromycin)

In vitro метаболизма на citalopram е доказано да зависи от горните два ензима, макар едновременното приложение на citalopram с ketoconazole да потиска CYP3A4 комбинацията не повлиява фармакокинетиката на citalopram, което се обяснява с факта, че citalopram се метаболизира и от други изоензими. Следователно потискането на един изоензим не причинява значими промени в клирънса на



citalopram. Въпреки това е възможно клирънсът на citalopram да бъде намален при комбинирането му с инхибитор на CYP3A4 или CYP2C19 (напр. ketoconazole, itraconazole, fluconazole или erythromycin).

Metoprolol

Едновременното приложение на citalopram и metoprolol води до двукратно увеличение на плазмените нива на metoprolol и вторично намаление на кардиоселективността му. Кръвното налягане и сърдечната честота, обаче не се повлияват клинически значимо при тази лекарствена комбинация.

Imipramine и други трициклични антидепресанти

Едновременното приложение на citalopram и imipramine не повлиява фармакокинетиката им, но концентрацията на desipramine, един метаболит на imipramine се увеличава с 50 %. Не е ясно клиничното значение на този факт.

Серотонинергични вещества

Продължителността на периода на очистване необходим за преминаване от един към друг инхибитор на обратния захват на серотонина не е установена, следователно е необходимо специално внимание в тези случаи.

Едновременното приложение на citalopram с други серотонинергични лекарства (напр. tryptophane, phenfluramine) изисква специални мерки и ако е възможно трябва да се избягва.

Hypericum perforatum

Динамични взаимодействия между citalopram и Hypericum perforatum (жълт кантарион, Saint John's Wort, SJW) могат да доведат до увеличение на нежеланите им реакции.

Според предклиничните данни citalopram потенцира ефектите на амфетамините, морфина и свързаните субстанции.

Citalopram не повлиява фармакокинетиката на бензодиазепините, невролептиците, аналгетиците, антихипертензивните, бетаблокериите и други лекарства, повлияващи сърдечносъдовата система.

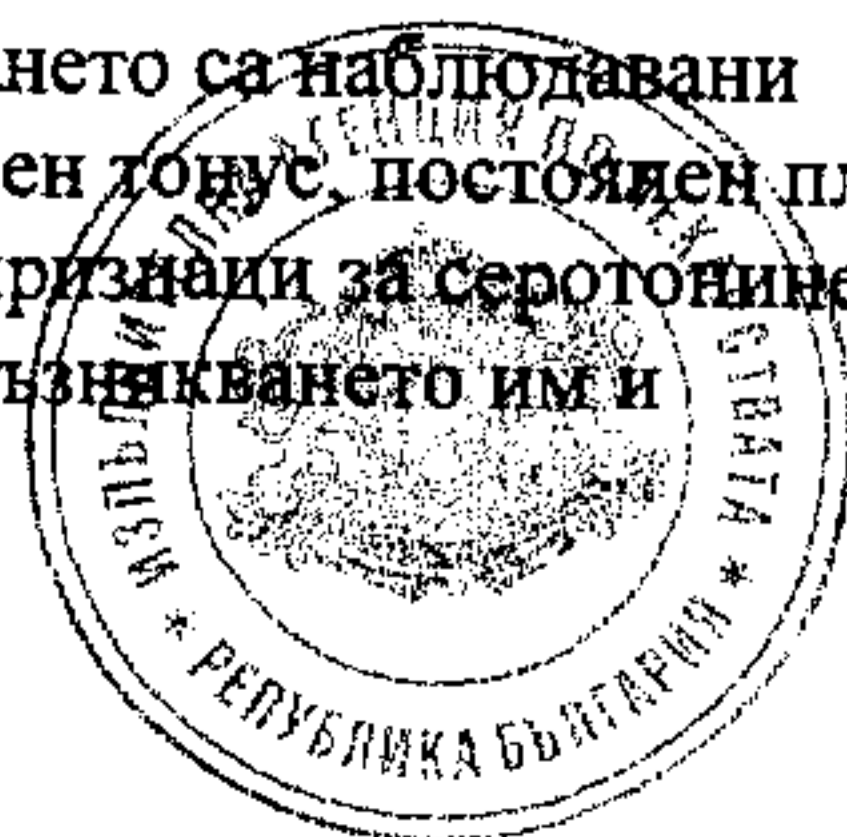
4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Наблюденията от ограничен брой бременни жени лекувани с citalopram не показаха увеличен риск от вродени малформации у плода.

Проучванията при животни показаха по-висока репродуктивна токсичност при дози по-високи от максималните препоръчвани клинични дози, но не бяха наблюдавани директни вредни ефекти по отношение на бременността, развитието на ембриона/плода, раждането и постнаталното развитие при дози, съответстващи на препоръчаните клинични дози (виж т. 5.3.).

При новородени на майки приемали SSRI до раждането са наблюдавани възбудимост, тремор, хипертония, увеличен мускулен тонус, постоянен плач, затруднено сукане и нарушения в съня. Горните са признаци за серотонинергични ефекти или за синдром на отнемането. Времето за възникването им и



продължителността им теоретично зависят от времето на полуелиминиране на продукта.

Приложението на citalopram по време на бременността е възможно, ако е необходимо, но новородените трябва да бъдат наблюдавани до раждането. Приемането на citalopram не бива да се прекъсва внезапно по време на бременността.

Кърмене:

Citalopram се екскретира в кърмата в малки количества. Трябва да се прецени дали ползата от кърменето е по-голяма от възможните рискове за кърмачето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране или работа с машини

Макар че citalopram няма седативен ефект, лечението с него може да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Поради това в началото на лечението шофирането и работата с машини трябва да бъдат забранени за известно време (индивидуално определено). По-късно степента на забраната може да бъде определена индивидуално в зависимост от степента на влошаване на психомоторната активност.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции при лечение с citalopram обикновено са леки и преходни. Те са най-силно изразени в първата 1-2 седмици на лечение и обикновено намаляват с подобряване на депресивното състояние.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции свързани с приложението на citalopram и с честота по-висока от същите при плацебо са: гадене, диария, сомнолентност, сухота в устата, увеличено изпотяване, тремор и нарушения в еякулацията. По-малко от 10 % от лекуваните пациенти показват честота на горните нежелани реакции многократно превишаваща същата при тези на плацебо.

Сравнителните клинични проучвания с трициклични антидепресанти показаха по-благоприятен профил на нежеланите реакции на citalopram. Честотата на сухота в устата, увеличено изпотяване, констипация, тремор, постурална хипотония, сърцебиене, замаяност, сомнолентност, нарушения в акомодацията и дисгеузия беше по-ниска при лечение с citalopram, докато гаденето и проблеми в еякулацията бяха по-чести при лечение с citalopram.

Синдром на отнемането се наблюдава при лечение със селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI), включително citalopram. Внезапното преустановяване на лечението може да доведе до замаяност, парестезии, главоболие, тревожност и гадене, следователно се препоръчва постепенното преустановяване на лечението с citalopram. Повечето от проявите на синдрома на отнемането са леки и отзвучават спонтанно.

Случаи на суицидни намерения и суицидно поведение са били наблюдавани по време на лечението с citalopram или скоро след преустановяване на лечението (виж т. 4.4.).



Нежеланите лекарствени реакции наблюдавани в клиничните проучвания са класифицирани по-долу по органи и системи и са разделени на много чести (>10%), чести (1-10%), нечести (0.1-1%), редки (0.01-0.1%), много редки (<0.01%).

Имунна система

Нечести: алергични реакции.

Метаболизъм и хранене

Чести: намаляване или увеличава на телесното тегло.

Психиатрични нарушения

Много чести: сомнолентност, инсомния, астения.

Чести: нервност, тревожност, нарушения в концентрацията, възбудимост, смущаващи сънища, апатия, неразположение, потиснато настроение, обърканост, прозяване.

Нечести: еуфория, агресивно поведение.

Нервна система

Много чести: главоболие, тремор.

Чести: замаяност.

Нечести: конвулсии.

Зрителна система

Чести: нарушено зрение.

Слухов и вестибуларен анализатор

Нечести: шум в ушите.

Сърдечни нарушения

Чести: сърцебиене, тахикардия.

Нечести: брадикардия.

Съдови нарушения

Чести: постурална хипотония.

Нечести: синкоп.

Респираторна система, торакални и медиастинални нарушения

Чести: ринит.

Нечести: кашлица, задух.

Гастроинтестинален тракт

Много чести: сухота в устата, гадене, констипация.

Чести: анорексия, диария, гадене, абдоминална болка, нарушения в храносмилането, хиперсаливация, метеоризъм, нарушения във вкуса.

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: повишени нива на чернодробните ензими

Кожа и подкожни тъкани

Много чести: повишено изпотяване.

Чести: обрив, сърбеж



Нечести: фоточувствителност.

Увреждания на кости, мускули и съединителна тъкан

Чести: миалгия.

Отделителна система

Чести: микционни нарушения.

Репродуктивна система и млечни жлези

Чести: намалено либидо, нарушения в еякулацията, импотентност, дисменорея.

Нечести: аноргазмия при жената.

Нежелани реакции наблюдавани след получаване на разрешение за употреба

Нарушения в имунната система: анафилактични реакции.

Метаболизъм и хранене: хипонатриемия и намалена секреция на антидиуретичен хормон – много рядко, главно при жени в напреднала възраст.

Психиатрични нарушения: халюцинации, мания, деперсонализация, панически пристъп.

Нервна система: серотонинов синдром, синдром на отнемане (замаяност, гадене, парестезии).

Хепатобилиарни нарушения: увеличени нива на чернодробните ензими.

Кожа и подкожни тъкани: екхимози, фоточувствителност – много рядко.

Мускулоскелетна система: артралгия.

Репродуктивна система и млечни жлези: галакторея.

4.9. Предозиране

Симптоми

Предозиране с по-малко от 600 mg: уморяемост, слабост, седация, вертиго, тремор на ръцете, гадене и тахикардия.

Предозиране с повече от 600 mg: конвулсии, сомнолентност, ступор и кома, дихателна недостатъчност, абнормно ЕКГ, рабдомиолиза.

Лечение

Не е известен специфичен антидот.

Трябва да се направи стомашна промивка при първа възможност. Прилагат се общоукрепващо и симптоматично лечение.

Осигуряват се свободни дихателните пътища за да се поддържа вентилацията и респективно оксигенацията.

За лечение на конвулсиите се препоръчва диазепам.

В случаи на предозиране с повече от 600 mg е препоръчително мониториране на пациента. Поради големия обем на разпределение на citalopram от форсираната диуреза, хемодиализата и хемоперфузията не може да се очаква лечебен резултат. Описан е случай на интоксикация с 5200 mg citalopram с нефатален изход.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамика

Фармакотерапевтична група: селективен инхибитор на обратния захват на серотонина.

АТС: N06A B04

Механизъм на действие: *citalopram* принадлежи към групата на селективните инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI). Той увеличава високоселективно нивата на медиатора (серотонин, 5-HT) в серотонинергичните синапси в ЦНС чрез потискането на обратния захват от пресинаптичната мембрана на 5-HT. Толеранс към потискането на обратния захват не се развива дори при дълговременно лечение с *citalopram*.

Фармакодинамични ефекти: *citalopram* не притежава или има много нисък афинитет към редица рецептори, сред които 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DAD₁ и D₂ рецепторите, α_1 -, α_2 -, β -адренорецептори, хистамин H₁- рецептори, мускаринови холинергични, бензодиазепинови, GABA и опиоидни рецептори. Това отсъствие на ефекти върху много рецептори обяснява липсата на антидопаминергични, антисеротонинергични, антихистаминергични и антихолинергични ефекти на *citalopram* и/или неговите метаболити и по-малкото традиционни нежелани реакции като сухота в устата, увреждане функцията на пикочния мехур и чревния тракт, замъгленото виждане, седацията, кардиотоксичността и ортостатичната хипотония. Подобно на три- и тетрацикличните антидепресанти, а също и на другите SSRI и MAO-инхибитори, *citalopram* потиска REM фазата на съня (фаза на бързи очни движения) и благоприятства дълбокия бавновълнов сън (потискането на REM фазата е показател за наличие на антидепресантен ефект).

Основните метаболити на *citalopram* са *desmethyl-citalopram*, *didesmethyl-citalopram*, *citalopram-N-oxide*, дезаминиран дериват на пропионовата киселина. Освен последния всички останали метаболити притежават активност потискаща обратния захват на серотонина макар и по-малка от тази на *citalopram*, но не допринасят за цялостния антидепресантен ефект. Макар че *citalopram* не се свързва с опиоидните рецептори той потенцира антиноцицептивния ефект на обичайно използваните опиоидни аналгетици. При хора *citalopram* няма или показва минимални седативни свойства приложен самостоятелно или в комбинация с алкохол. *Citalopram* не влошава когнитивните (интелектуалните) функции и психомоторните активности. *Citalopram* не причинява увеличаване на телесното тегло и не потенцира ефектите на алкохола, а също няма ефект върху плазменото ниво на пролактин и растежния хормон. Също така не редуцира саливацията и в никое от клиничните проучвания не показва значително влияние върху сърдечносъдовите показатели.

5.2. Фармакокинетика

Резорбция: тя е почти пълна и не зависи от приема на храна. Максималната плазмена концентрация се достига средно в рамките на 3 часа след приемане на лекарството. Бионаличността след перорален прием е около 80 %.

Разпределение: обемът на разпределение варира между 12-16 l/kg, средно около 14 l/kg, а свързването с плазмените протеини е под 80% за *citalopram* и основните му метаболити.



Биотрансформация: citalopram се метаболизира до активните desmethyl-citalopram, didesmethyl-citalopram, citalopram-N-oxide и неактивния дезаминиран дериват на пропионовата киселина. Всички активни метаболити също се явяват SSRI, макар че са по-слабо активни от изходното вещество. Преобладаващата съставка в плазмата е непроменен citalopram.

Елиминирание: елиминационният полуживот е около 36 часа като плазменият клирънс на citalopram при парентерално приложение е около 0.33 l/min, а клирънсът му при перорално приложение е около 0.4 l/min.

Citalopram се екскретира основно чрез черния дроб (85%), а останалото количество (15%) чрез бъбреците. Около 12-23% от дневната доза се екскретира в урината като непроменен citalopram. Чернодробният (резидуален) клирънс е около 0.33 l/min, а бъбречния клирънс около 0.05-0.08 l/min.

Фармакокинетиката е линейна в дозовия диапазон от 10-60 mg, а стабилни плазмени нива се постигат за 1-2 седмици. Средни концентрации от 300 pmol/l (165-405 pmol/l) се постигат при дневна доза 40 mg. Няма ясна връзка между плазмените нива на citalopram и терапевтичния отговор или нежеланите реакции. Непромененият citalopram е основното активно вещество в плазмата. Ензимните индуктори (напр. барбитуратите) не повлияват плазмената му концентрация.

По-продължителен полуживот (36-90 часа) и намалени стойности на клирънса му, дължащи се на потиснатия му метаболизъм са били наблюдавани при пациенти в напреднала възраст (>65 години), които могат да доведат до по-висока плазмена концентрация на citalopram.

Фармакокинетиката на citalopram се променя в малка степен при пациенти с лека и умерена бъбречна недостатъчност, което не е от клинично значение. Няма информация за лечението на пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (клирънс на креатинина <20 ml/min). Citalopram се елиминира по-бавно при пациенти с увредена чернодробна функция. Полуживота на citalopram става около 2 пъти по-дълъг, а стабилната плазмена концентрация при дадена доза е около 2 пъти по-висока в сравнение с тази при пациенти с нормална чернодробна функция.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Citalopram е с ниска остра токсичност. При проучвания на хроничната му токсичност няма неблагоприятни данни по отношение клиничното му приложение. Резултатите от предклиничните проучвания показват, че citalopram не притежава мутагенен и канцерогенен ефект.

Бременност

В предклинични проучвания на плъхове третирани с доза 18 пъти по-голяма от максималната клинична доза (на основата на mg/m^2 телесна повърхност) по време на органогенезата бяха наблюдавани тератогенни ефекти (сърдечносъдови и малформации на костното развитие). Подобни промени нямаше при дозите надвишаващи 9 пъти клиничните. Няма доказателства за тератогенни ефекти при зайци третирани с 5 пъти по-високи дози от максималната клинична (на основата на mg/m^2 телесна повърхност).

Citalopram увеличи перинаталната смъртност и причини забавяне в растежа и развитието на потомството при проучвания на плъхове по време на късната бременност третирани с дози 5 пъти по-високи от максималните клинични (mg/m^2). При приложение на дози 2 пъти по-високи от клиничните обаче, такива ефекти по отношение на бременността не бяха наблюдавани.



Фертилитет

Приложен при пльхове в дози 5 пъти по-високи от максималните клинични (mg/m^2) citalopram намали фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества:

Вършността на таблетката:

Silica, colloidal anhydrous

Magnesium stearate

Lactose monohydrate

Cellulose, microcrystalline

Обвивка:

Macrogol 6000

Titanium dioxide (E 171)

Hypromellose

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Няма специални условия на съхранение.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

28 филмирани таблетки поставени в блистер от PVC/PVDC/алуминиево фолио и картонена кутийка заедно с листовката за пациента.

6.6. Препоръки при употреба (отпускане)

По лекарско предписание.

Виж т.4.2.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EGIS Pharmaceuticals Public Limited Company
Kereszturi ut 30-38.
1106 Budapest, УНГАРИЯ
Тел.: (0036 1) 265 5555
Факс: (0036 1) 265 5529

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ИЗДАВАНЕ НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

Първо Разрешаване за употреба: Унгария (Референтна страна), 07.01.2005

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

Февруари 2008 г.

