

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

1. Търговско име на лекарствения продукт

CITALEC® ZENTIVA 10 mg film-coated tablets

ЦИТАЛЕК ЗЕНТИВА 10 mg филмирани таблетки

Към РУ 3182-У, 15-10.0

Одобрено: 22/16.09.08

CITALEC® ZENTIVA 20 mg film-coated tablets

ЦИТАЛЕК ЗЕНТИВА 20 mg филмирани таблетки

CITALEC® ZENTIVA 40 mg film-coated tablets

ЦИТАЛЕК ЗЕНТИВА 40 mg филмирани таблетки

2. Количествен и качествен състав

ЦИТАЛЕК ЗЕНТИВА 10 mg: циталопрам хидробромид (citalopram hydrobromide) 12,49 mg, еквивалентни на циталопрам (citalopram) 10,00 mg във всяка филмирана таблетка.

ЦИТАЛЕК ЗЕНТИВА 20 mg: циталопрам хидробромид (citalopram hydrobromide) 24,98 mg, еквивалентни на циталопрам (citalopram) 20,00 mg във всяка филмирана таблетка.

ЦИТАЛЕК ЗЕНТИВА 40 mg: циталопрам хидробромид (citalopram hydrobromide) 49,96 mg, еквивалентни на циталопрам (citalopram) 40,00 mg във всяка филмирана таблетка.

Помощни вещества: виж т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

Външен вид:

ЦИТАЛЕК ЗЕНТИВА 10 mg: бели или почти бели кръгли двойноизпъкнали филмирани таблетки, диаметър 6 mm, височина 2,6-3,0 mm.

ЦИТАЛЕК ЗЕНТИВА 20 mg: бели или почти бели кръгли двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта, диаметър 8 mm, височина 3,0-3,4 mm.

ЦИТАЛЕК ЗЕНТИВА 40 mg: бели или почти бели кръгли двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта, диаметър 10 mm, височина 4,1-4,5 mm.

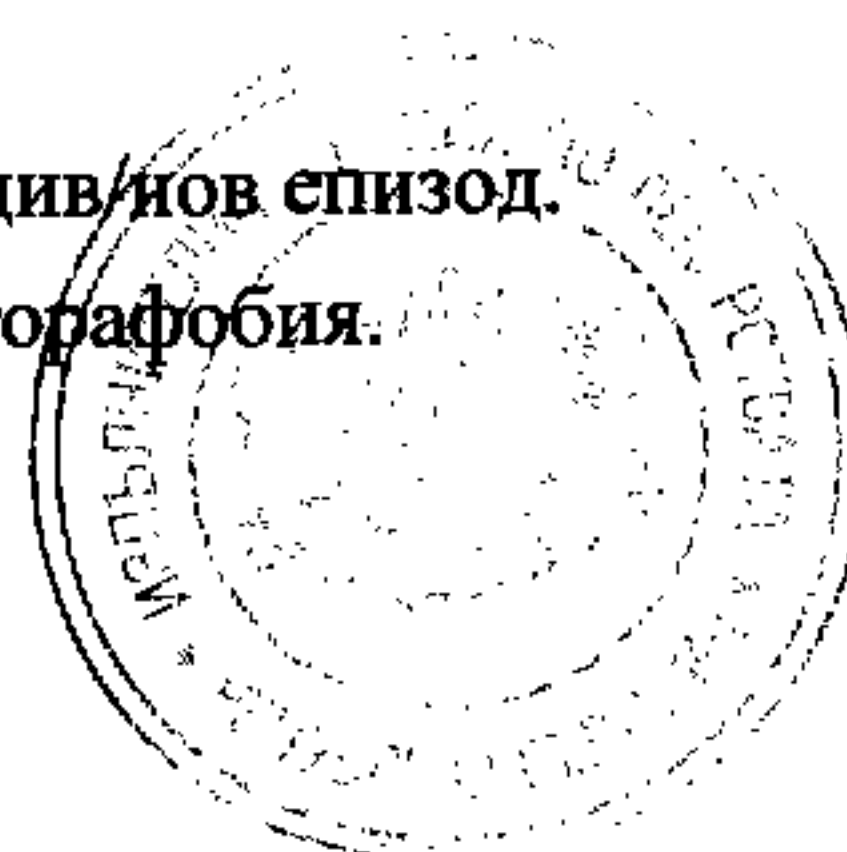
Таблетките могат да се разделят на две еквивалентни части.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Лечение на депресия и предотвратяване на рецидив/нов епизод.

Лечение на паническо безпокойство, с или без агорафобия.



4.2. Дозировка и начин на употреба

Дозировка

Възрастни

Лечение на депресия

Препоръчваната дневна доза е 20 mg циталопрам еднократно през деня. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента и тежестта на заболяването, дозата може да се повиши до максимум 60 mg дневно.

Лечение на паническо разстройство

Препоръчва се да се прилагат 10 mg циталопрам дневно, като еднократна доза през първата седмица от лечението и след това дозата да се повиши на 20 mg дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде повишена до максимум 60 mg дневно.

Деца и подрастващи (до 18 години)

Не се препоръчва, тъй като безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт не са установени при тази възрастова група (виж т. 4.4.).

Пациенти на възраст 65 години и повече

Препоръчваната начална доза (10-20 mg) може да бъде повишена до 40 mg дневно.

При увредена бъбречна функция

Пациентите с леко или умерено увредена бъбречна функция могат да приемат циталопрам в обичайната дозировка. Няма информация за лечение с циталопрам на пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс под 20 ml/min).

При увредена чернодробна функция

Пациентите с увредена чернодробна функция не трябва да използват повече от 30 mg дневно.

Продължителност на лечението

Антидепресивният ефект се проявява обикновено след 2-4 седмици след началото на лечението. Лечението с антидепресанти е симптоматично и трябва да продължи дълго време. Обикновено 6 месеца или дори по-дълго лечение е необходимо за осигуряване на превенция на повторно развитие на заболяването. При пациенти с периодична (рекурентна) депресия е необходимо поддържащо лечение, продължаващо няколко години за предотвратяване началото на следващата фаза на заболяването. В случай на прекратяване на лечението, приема на циталопрам трябва да се прекъсне постепенно, в продължение на няколко седмици.



При лечение на паническо разстройство циталопрам достига максималния си ефект слез 3-месечна терапия. Ефектът се запазва през целия период на поддържащото лечение.

Начин на приложение

Циталек Зентива се прилага перорално, веднъж дневно по всяко време, независимо от приема на храна. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност.

4.3. Противопоказания

Известна свръхчувствителност към циталопрам или към някое от помощните вещества.

Циталопрам не трябва да се прилага при пациенти в манийна фаза.

Едновременното лечение с инхибитори на моноаминооксидазата (ИМАО) е противопоказано, включително селегилин в дози над 10 mg дневно (виж т. 4.5.). Интервал от най-малко 2 седмици трябва да има между прекратяването на лечението с неселективни ИМАОs и началото на терапията с циталопрам.

Интервал от поне един ден трябва да има между прекъсването на лечението с моклобемид и началото на лечението с citalopram (виж т. 4.5.).

Поне 7-дневен интервал е необходим след прекъсване на лечението с Циталек Зентива и началото на лечение с ИМАОs (както неселективни така и селективни ИМАО).

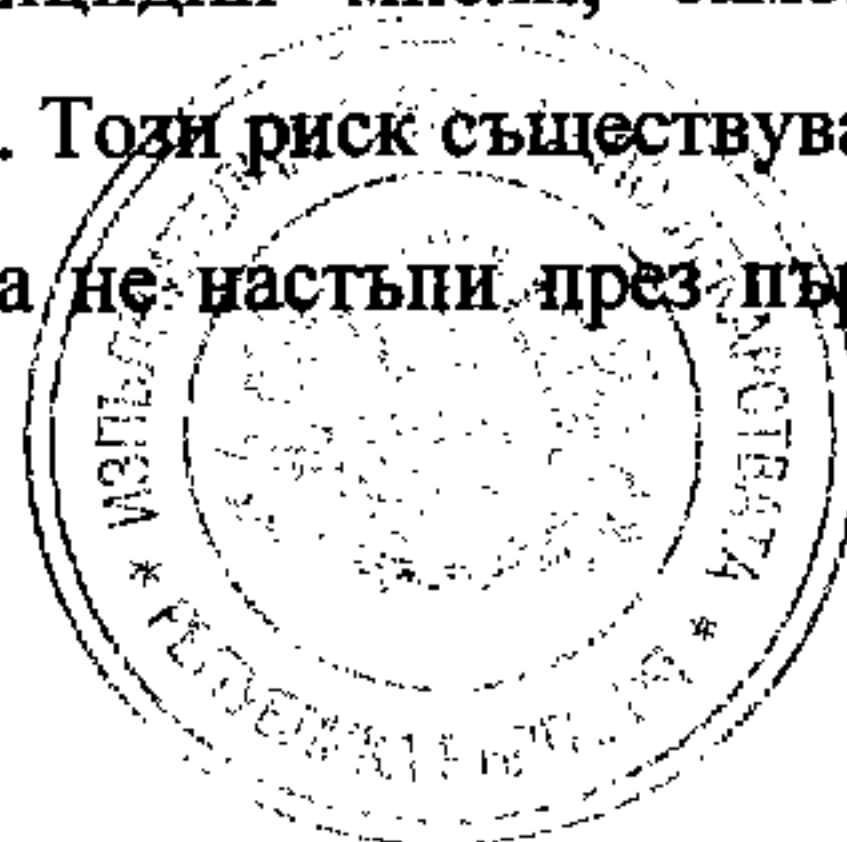
4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употреба при деца и юноши до 18 години

Циталопрам не трябва да се прилага за лечение на деца и юноши до 18 години. При клинични изследвания суицидно поведение (опит за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресивност, опозиционно поведение и гняв) са наблюдавани много по-често при деца и юноши, лекувани с антидепресанти, при сравнение с тези, получавали плацебо. Ако, въз основа на клинична необходимост, въпреки всичко е взето решение за лечение, пациентът трябва да се наблюдава много внимателно за поява на суицидни симптоми. В допълнение, липсват дългосрочни данни за безопасността при деца и юноши по отношение израстването, съзряването и познавателното и поведенческо развитие.

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи през първите няколко



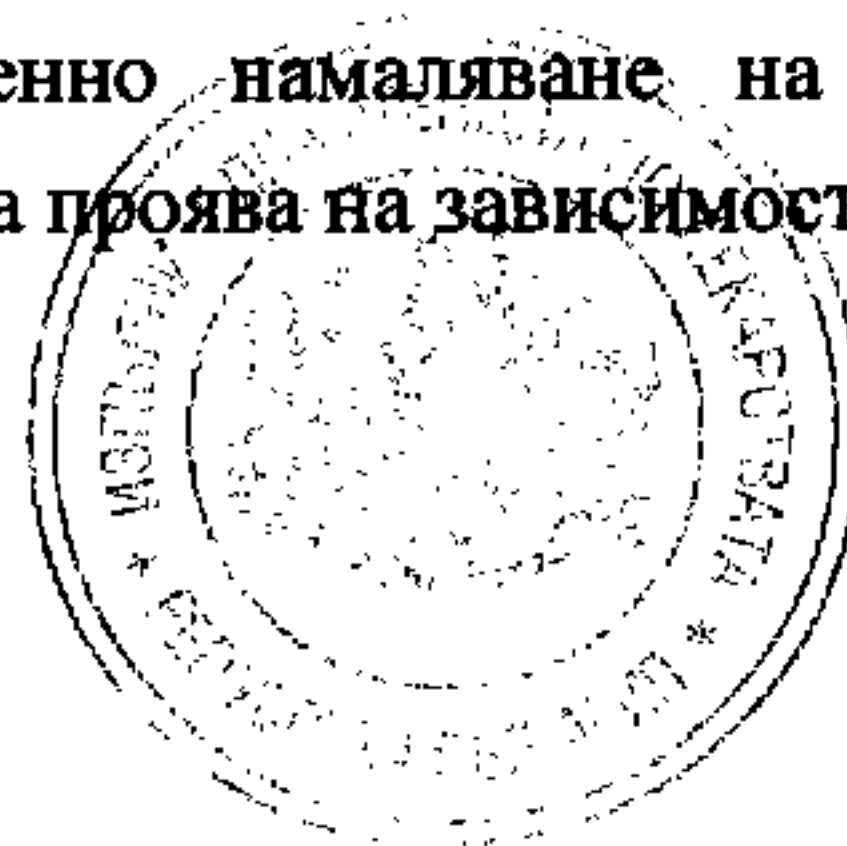
седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

Други психични заболявания при които циталопрам се предписва, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Освен това тези заболявания могат да бъдат съчетани с голямо депресивно разстройство. При лечение на пациенти с други психични нарушения трябва да бъдат съблюдавани същите предпазни мерки, както при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство. Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни идеации, преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо. Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

Проучвания *in vivo* доказват, че метаболизмът на циталопрам не показва никакъв клинично значим полиморфизъм на спартеин/дебризохинов тип окисление (CYP2D6) и мефенитоинов тип хидроксилиране (CYP2C19). Ето защо не е необходимо индивидуално адаптиране на дозировката при тези фенотипове.

Рядко, страховите симптоми могат да изпъкнат при започване на лечението при някои пациенти с паническо разстройство. Тази парадоксална реакция обикновено отшумява до две седмици. За да се намали възможността за развитие на страхови симптоми се препоръчва лечението да започне с по-ниска начална доза.

В случай на внезапно прекъсване на терапията с лекарствен продукт от групата на SSRI, следните симптоми на отнемане могат да се наблюдават при някои пациенти: замаяност, парестезия, тремор, безпокойство, гадене и палпитации. За да се предотврати появата на тези симптоми се препоръчва постепенно намаляване на дозата в продължение на 1-2 седмици. Описаните симптоми не са проява на зависимост.



Циталопрам трябва да се прилага с внимание при пациенти с мания/хипомания в анамнезата.

Циталопрам трябва да се спре, ако пациентът влезе в манийна фаза.

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

При предклиничните проучвания на циталопрам не е доказан епилептогенен ефект. Ако, обаче в анамнезата на пациента има конвулсивни припадъци, циталопрам трябва да се прилага с особено внимание, както и другите антидепресанти.

Подобно на други психо-активни лекарствени продукти, циталопрам може да повлияе върху отношението инсулин-глюкоза дотолкова, че при пациенти с диабет да е необходимо да се адаптира дозировката на антидиабетичното средство. Още повече, че самото депресивно заболяване може да повлияе глюкозния баланс.

Има съобщения за удължаване на времето на кървене и/или аномалии като екхимоза, гинекологични кръвоизливи, гастроинтестинално кървене и други кожни или мукозни кръвоизливи при SSRIs (виж т. 4.8.). Препоръчва се внимателно наблюдение на пациенти, приемащи SSRIs, особено едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че засягат тромбоцитната функция или други лекарствени продукти, които могат да повишат риска от кръвоизливи, както и при пациенти с анамнеза за смущения в кръвосъсирването (виж т.4.5.).

Рядко е възможно да се развие серотонинов синдром при пациенти, използващи SSRIs. Комбинацията на следните симптоми: изпотяване, диария, безпокойство, обърканост, тремор, миоклонус и хипертермия може да индикира развитието на това състояние, което може да бъде животозастрашаващо. Терапията с citalopram трябва да се прекрати веднага и да се започне симптоматично лечение.

Хипонатриемия, вероятно предизвикана от недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон (ADH), е наблюдавана рядко като нежелена лекарствена реакция на SSRI. Рискът е повишен при пациенти в напреднала възраст.

Повишени нива на вторичен метаболит на циталопрам (дидеметилциталопрам) могат теоретично да удължат QTc интервала при чувствителни пациенти. ЕКГ мониторинг на 2500 пациенти по време на клинични изследвания, включително 277 пациенти с предшестващи сърдечни заболявания, не е показал клинично значими изменения. Независимо от това, ЕКГ мониторинг може би е препоръчителен в случай на предозиране или състояние на променен метаболизъм с повишени пикови нива, напр. чернодробна недостатъчност.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, лапландска лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.



4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Биотрансформацията на циталопрам до деметилциталопрам се осъществява чрез изоензимите на цитохромна система P450; частите от подсистеми CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 са съответно приблизително 60%, 30% и 10%. Инхибирането на подсистеми CYP2C9, CYP2E1 и CYP3A4 от циталопрам и деметилциталопрам е незначително; citalopram и деметилциталопрам са много слаби инхибитори на CYP1A2, CYP2C19 и CYP2D6 при сравнение с други SSRI, чието инхибиращо действие е значително. Ето защо инхибирането на метаболизма на лекарствени продукти, което протича през P450 системата, е малко вероятно при прилагането на терапевтични дози циталопрам.

Противопоказани комбинации на лекарствени продукти

Едновременното приложение на неселективни моноаминооксидазни инхибитори (ИМАО) и обратими инхибитори тип А (RIMA, моклобемид) с циталопрам може да предизвика развитието на серотонинов синдром.

Лекарствени продукти, съдържащи SSRI, включително и тези съдържащи циталопрам, не трябва да се прилагат при пациенти, които вече се лекуват с някой от описаните по-горе МАО инхибитори, с изключение на селегилин в дози до 10 mg дневно.

Интервал от поне 2 седмици трябва да има между прекъсването на лечението с неселективни ИМАОs и началото на лечението с циталопрам. Лечението с циталопрам може да започне след интервал от поне един ден след прекратяване на приема на моклобемид. И поне 7-дневен интервал трябва да има между прекратяването на терапията с циталопрам и началото на терапията с ИМАОs.

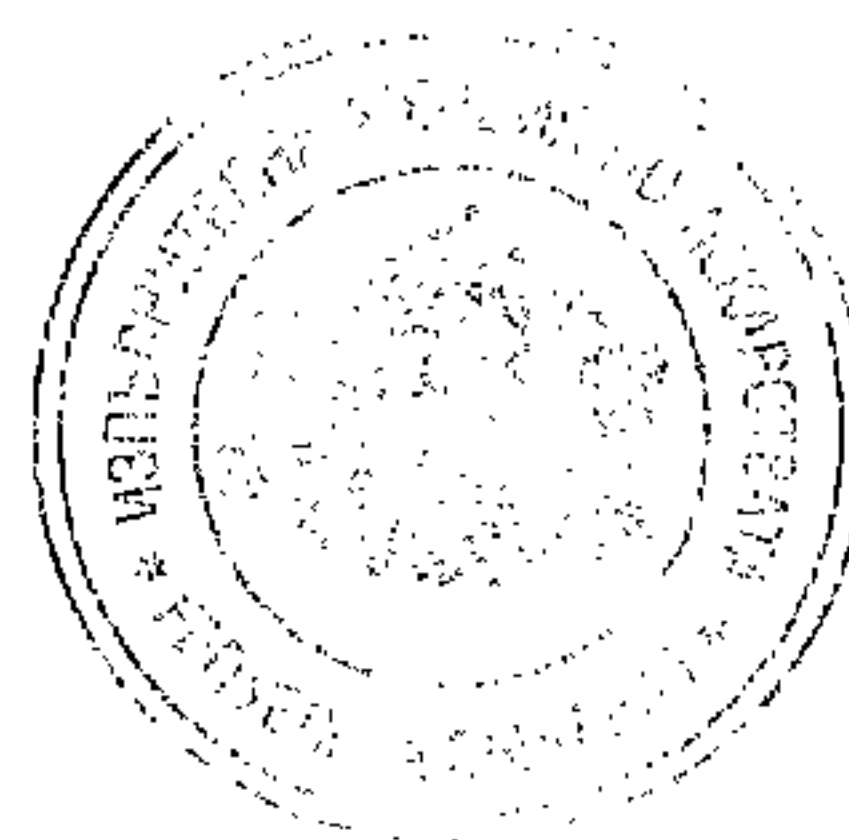
Комбинации, които не се препоръчват

С барбитурати, примидон, суматриптан, литий, трамадол.

Внимание

Наблюдавано е фармакокинетично взаимодействие между циталопрам и метопролол, изразяващо се в двукратно повишаване на концентрацията на метопролол. Промяната в метаболизма на метопролол показва взаимодействие на метопролол и деметилциталопрам върху изоензим CYP2D6. При здрави доброволци, обаче не е установено статистически значимо усилване на ефекта на метопролол върху кръвното налягане и сърдечния ритъм, предизвикан от циталопрам.

Циметидин предизвиква умерено повишаване на средната равновесна концентрация на циталопрам. Поради това се препоръчва внимание при едновременна употреба на повисоки дози циметидин и Циталек Зентива в дози, близки до горната граница на дозовия интервал.



Фармакокинетични и фармакодинамични проучвания на взаимодействието при едновременно приложение на циталопрам 20 mg дневно и селегилин 10 mg дневно не са показали клинично значимо взаимодействие.

При изследване на взаимодействието между литий и циталопрам не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия. Не са наблюдавани също и фармакодинамични взаимодействия между литий и циталопрам. Фармакодинамично взаимодействие, обаче не може да бъде изключено, тъй като литий интензифицира серотонинергичното предаване. Ето защо, едновременно лечение с циталопрам и литий трябва да се провежда внимателно.

Тъй като суматриптан (селективен 5-HT₁ агонист) и циталопрам засягат серотонинергичното предаване, не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие и е необходимо внимание при едновременно приложение на тези лекарствени продукти.

Циталопрам не трябва да се прилага в комбинация с други лекарствени продукти със серотонинергично действие, като суматриптан или други триптани, трамадол, окситриптан и триптофан.

При едновременна употреба на циталопрам и препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum Perforatum*), серотонинергичните ефекти могат да се усилят и да се проявят нежелани лекарствени реакции.

До момента има ограничен опит с едновременното приложение на електроконвулсивна терапия и циталопрам.

Други взаимодействия

Проучване на фармакокинетичните взаимодействия на циталопрам показва само слабо инхибиране на спартеин оксигеназата (CYP2D6), докато циталопрам не влияе върху мефенитоин оксигеназата (CYP2C19).

Проведени са фармакокинетични изследвания с левопромазин (фенотиазинов прототип) и имипрамин (прототип на трицикличните антидепресанти). Не са установени значими клинични взаимодействия.

Проучване на взаимодействията на варфарин и циталопрам доказва, че циталопрам не влияе върху фармакокинетичните и фармакодинамичните параметри на варфарин.

Фармакокинетично проучване на циталопрам доказва, че циталопрам не променя фармакокинетичните параметри на дикогсин.

При изследване на взаимодействието след многократно прилагане на карбамазепин и циталопрам, циталопрам не влияе върху фармакокинетиката както на карбамазепин, така и на неговия метаболит карбамазепинепоксид.

При едновременна употреба циталопрам не предизвиква значителни промени в плазмената концентрация на клозапин.



Едновременната употреба на алкохол и циталопрам не предизвиква нито фармакокинетични, нито фармакодинамични взаимодействия. Независимо от това едновременната употреба на циталопрам и алкохол не е препоръчителна.

При клинични проучвания на циталопрам не са установени фармакодинамични взаимодействия със следните едновременно прилагани лекарствени продукти: бензодиазепини, невролептици, аналгетици, антихистамини, антихипертинзивни средства, бета-блокери и други лекарствени продукти, прилагани за лечение на сърдечносъдови заболявания.

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно провеждат лечение с антикоагуланти, лекарствени продукти, които повлияват тромбоцитната функция (напр. НСПВС, ацетилсалицилова киселина, дипирамидол и тиклопидин) или други лекарствени продукти (напр. атипични антипсихотици, фенотиазини, трициклически антидепресанти), които могат да повишат риска от хеморагия (виж т. 4.4.).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за приложението на циталопрам при бременни жени. Изследванията при животни са показали репродуктивна токсичност при високи дози (виж т.5.3.). Потенциалният риск за хора е неизвестен.

Съществуват съобщения за симптоми на отнемане при новородени, чиито майки са използвали селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин по време на бременността. Циталопрам не трябва да се прилага по време на бременност, освен при абсолютна необходимост. Ако се прилага по време на бременност, дозата трябва да се намали и ако е възможно да се прекрати употребата му в последните седмици преди термина.

Кърмене

Малки количества циталопрам се екскретират в млякото. Данните от малко изследване показват, че серумните нива при кърмачетата достигат не повече от 5% от серумните нива на циталопрам при техните майки. Преди да се приложи при жени, които кърмят, трябва внимателно да се преценят предимствата на кърменето и потенциалните нежелани ефекти върху кърмачето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Циталопрам не засяга интелектуалните и психомоторните функции и възможности. Въпреки това се препоръчва да се информират пациентите, които използват психо-активни лекарствени продукти, че способността им за концентриране и бдителността им могат да се повлияят неблагоприятно, както поради тяхното заболяване или поради



действието на използваните лекарствени продукти, така и поради комбинацията от тези два фактора.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции наблюдавани по време на лечението с циталопрам обикновено са леки и преходни. През първата и втората седмица от лечението те са най-ясно изразени и след това отслабват. Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на циталопрам при двойно-слепи, плацебо-контролирани изследвания, честотата на които е по-висока при сравняване с плацебо (до 10% за всяка отделна нежелана реакция) са: гадене, сухота в устата, сомнолентност, засилено потене, тремор, диария, нарушения на еякулацията.

При сравнителни проучвания с три- и четирициклични антидепресанти (ТТСА) честотата на следните нежелани реакции е значително по-висока при ТТСА при сравнение с циталопрам: сухота в устата, засилено изпотяване, констипация, тремор, замаяност, сомнолентност, нарушено адаптиране, ортостатична хипотензия, палпитации, нарушени вкусови усещания. Гадене и нарушена еякулация са значително по-чести при употребата на циталопрам при сравнение с ТТСА.

При сравнителни проучвания на лекарствени продукти от групата на SSRI не са наблюдавани значими различия между и в групите пациенти.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при клиничните проучвания (брой на пациентите n=3107).

Много чести ($\geq 1/10$)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: засилено потене (13%).

Нарушения на нервната система: главоболие (21%), тремор (12%).

Психични нарушения: сомнолентност (17%), инсомния (16%).

Стомашно-чревни нарушения: сухота в устата (20%), гадене (20%, констипация (11%).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: астения (11%).

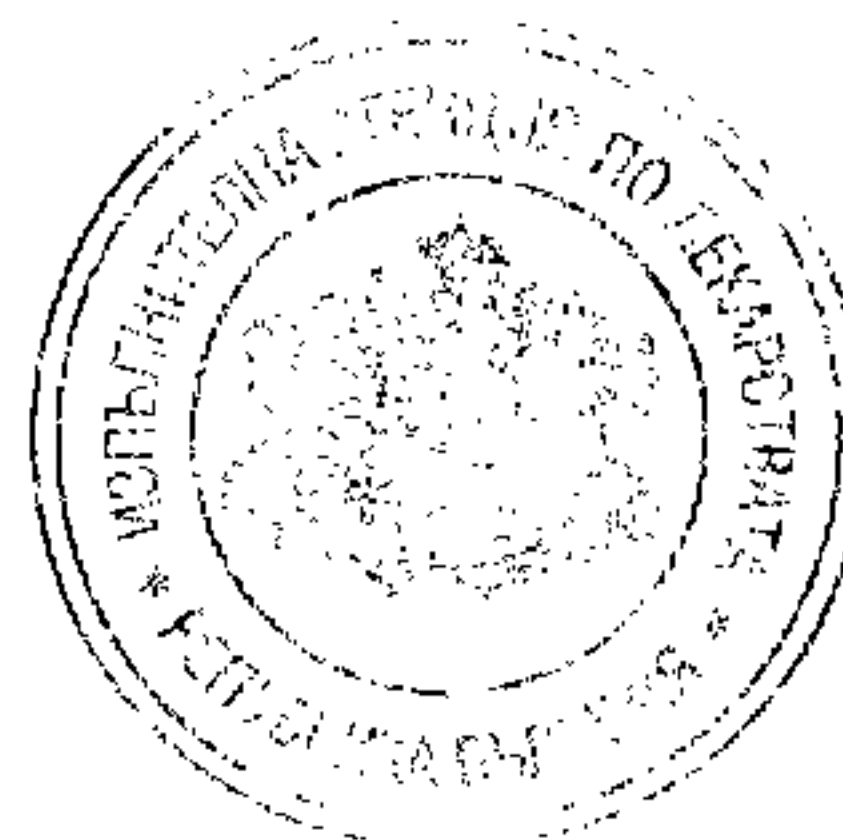
Чести ($>1/100$, $<1/10$)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: обрив (3,4%), пруритус (1,8%).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: миалгия (1,1%).

Нарушения на нервната система: замаяност (8%), парестезия (3,8%), екстрапирамидни нарушения (2,8%).

Нарушения на очите: замъглено зрение (7%).



Психични нарушения: нервност (6%), безпокойство (5%), нарушена концентрация (5%), възбуда (4,8%), неестествени сънища (3,6%), намалено либидо (3,0%), апатия (2,3%), обърканост (1,1%), прозяване (1,0%).

Стомашно-чревни нарушения: диария (8%), повръщане (3,9%), коремна болка (2,9%), диспепсия (2,7%), засилено слюноотделяне (1,2%), флатуленция (1,0%), нарушени вкусови усещания (1,2%), анорексия (2,2%).

Нарушения на метаболизма и храненето: намаляване (4,2%) или повишаване (3,5%) на телесното тегло.

Сърдечни нарушения: палпитации (5%), тахикардия (3,4%), ортостатична хипотензия (5%).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: ринит (2,1%).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: микционни нарушения (7%).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: нарушена еякулация (4,9%), импотентност (3,1%), менструални нарушения (3,3%).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: неразположение (2,3%), умора (2,1%).

Нечести (>1/1000, <1/100)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: реакции на фоточувствителност (0,4%).

Нарушения на нервната система: конвулсии (0,1%).

Нарушения на ухото и лабиринта: тинитус (0,4%).

Психични нарушения: еуфория (0,9%), агресивни реакции (0,5%).

Хепато-билиарни нарушения: повишени нива на чернодробни ензими (0,6%).

Сърдечни нарушения: брадикардия (0,5%).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: кашлица (0,7%), диспнея (0,5%).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: аноргазмия (0,9%).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: алергични реакции (0,2%), синкоп (0,1%).

Редки (>1/10000, <1/1000)

В редки случаи може да се появи хеморагия (напр. гинекологична, гастроинтестинална хеморагия, екхимоза и други форми на кожна хеморагия или кървене от лигавиците).

Както и при употребата на други SSRIs, една рядко срещана нежелана реакция е наблюдавана при пациенти в напреднала възраст, специално при жени – хипонатриемия, предизвикана вероятно от недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон (ADH).

Серотонинов синдром е наблюдаван по изключение; при около половината от случаите се предполага взаимодействие с литий.

Няколко случая на синдром на отнемане са наблюдавани, изявяващи се със замаяност, гадене и парестезия.



Има съобщени случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечение с циталопрам или скоро след спиране на (виж раздел 4.4).

4.9. Предозиране

Токсикологични данни от предклинични изследвания

Острата токсичност на циталопрам е ниска. Няма данни от изследванията за хронична токсичност, които да повлияят терапевтичното приложение на циталопрам.

Предозиране

Циталопрам се използва от пациенти с потенциален риск от самоубийствено поведение. Докладвани са няколко опита за самоубийство. Често, обаче липсва подробна информация за прилаганите дози и възможната едновременна употреба на други лекарствени продукти или алкохол.

Признаци и симптоми на предозирането

При умишлено предозиране, се счита, че циталопрам, използван в доза до 600 mg, предизвиква следните признаци и симптоми на умерено предозиране: гадене, замаяност, тахикардия, тремор, умора, сомнолентност.

При дози превишаващи 600 mg, конвулсии и промени в ЕКГ могат да се проявят до няколко часа; рядко може да се наблюдава рабдомиолиза. Докладвани са също и случаи с фатален изход.

Мерки при предозиране

Няма специфичен антидот за циталопрам. Ето защо, се прилага симптоматично и поддържащо лечение. Промивка на стомаха трябва да се направи възможно най-бързо след установяване на перорално предозиране. Ако използваната доза е повече от 600 mg се препоръчва ЕКГ мониториране. Конвулсиите могат да бъдат овладени с диазепам. Разширен QRS комплекс може да се нормализира чрез инфузия на хипертоничен солев разтвор.

Възрастен пациент е преживял интоксикация с 5200 mg циталопрам, приети перорално.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

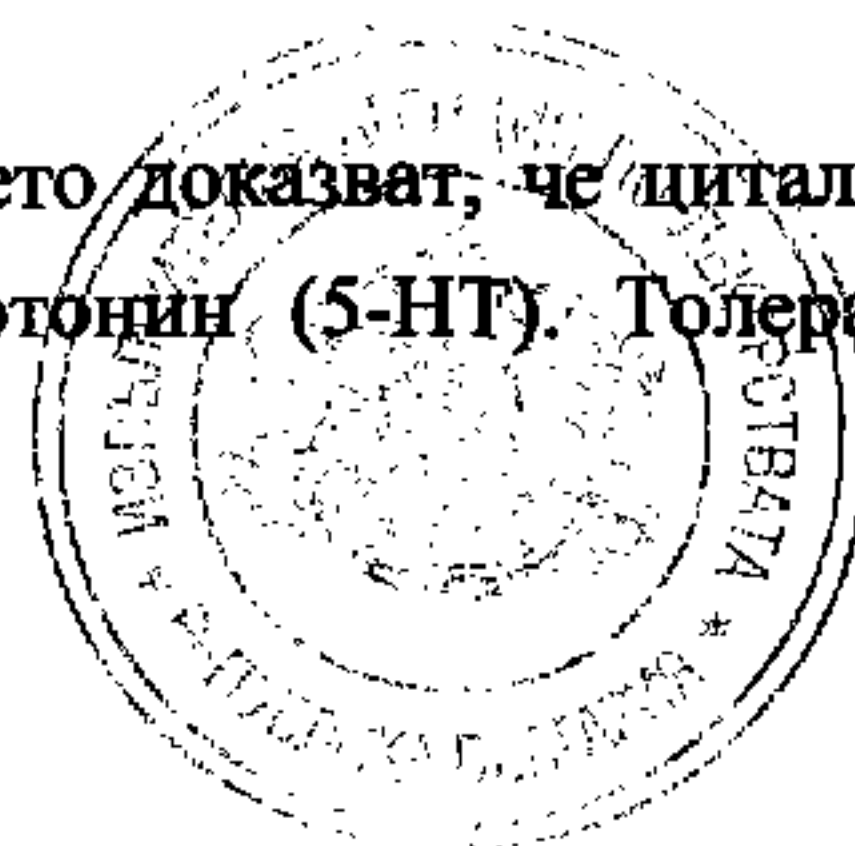
Фармакотерапевтична група:

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина

АТС код: N06AB04

Механизъм на действие, фармакодинамични свойства

Биохимични изследвания и проучвания на поведението доказват, че циталопрам е ефективен инхибитор на обратното захващане на серотонин (5-HT). Толеранс към



инхибирането на обратното захващане на серотонини не се развива дори след продължително лечение с циталопрам.

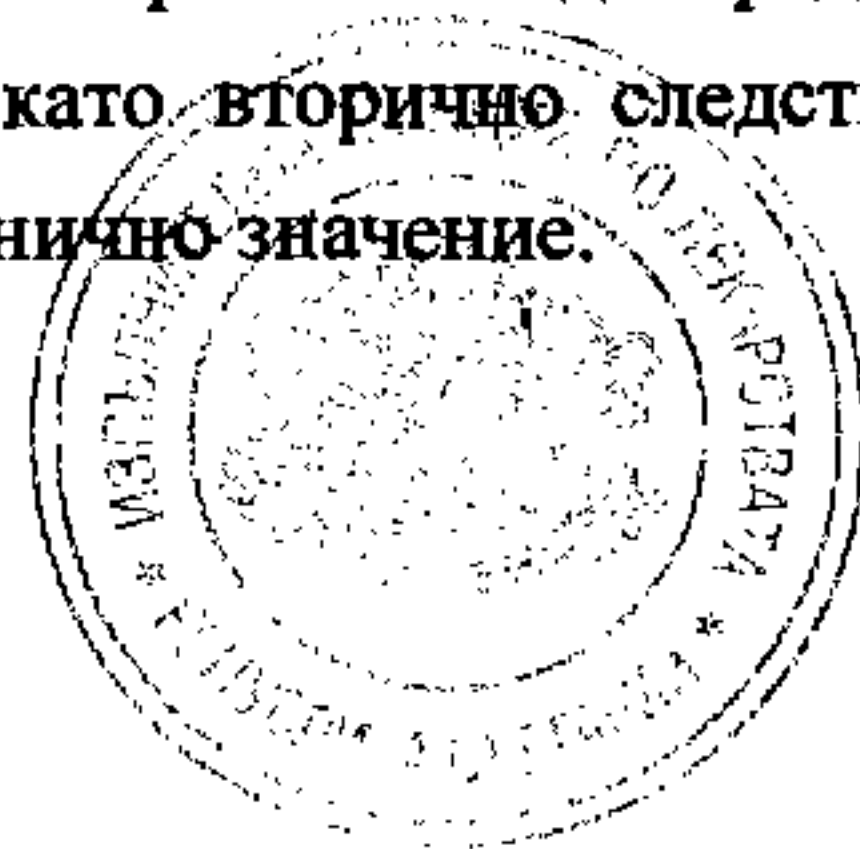
Циталопрам е най-селективния от всички известни до момента селективни инхибитори на обратното захващане на серотинина (SSRI). Той не притежава или има минимален ефект върху обратното захващане на норадреналин (NA), допамин (DA) и гама аминомаслена киселина (GABA). За разлика от много трициклични антидепресанти и някои по-нови SSRI, циталопрам не притежава или има много слаб афинитет към 5-HT_{1A} и 5-HT₂ серотониновите рецептори, D₁ и D₂ допаминовите рецептори, алфа₁, алфа₂ и бета адренергичните рецептори, H₁-хистаминовите рецептори, холинергичните мускаринови, бензодиазепинови и опиоидни рецептори. Серии функционални тестове, проведени *in vitro* на изолирани органи както и *in vivo* функционални тестове са доказали незначителния или липсата на афинитет към посочените рецептори. Липсата на активност върху тези рецептори обяснява по-малкия брой на обичайните нежелани лекарствени реакции като сухота в устата, нарушена жлъчна функция и храносмилателни разстройства, нарушено адаптиране, седиране, кардиотоксичност и ортостатична хипотензия наблюдавани по време на лечението с citalopram.

Удължаването на периода, предхождащ началото на първата REM фаза на съня след заспиването, се смята за предиктор на антидепресивна активност. Подобно на трицикличните антидепресанти, другите SSRI и MAO инхибиторите, циталопрам удължава този период и удължава фазата на дълбок сън с бавни движения на очите.

Въпреки, че циталопрам не се свързва с опиоидните рецептори, той потенцира аналгетичното действие на обичайните болкоуспокояващи.

Основните метаболити на циталопрам също са SSRIs, въпреки, че тяхното действие и селективност са по-слаби от тези на циталопрам. Метаболитите, обаче са с по-висока селективност от много по-нови SSRI. Метаболитите на циталопрам нямат участие в антидепресивното действие на основното съединение.

Циталопрам не повлиява както познавателните функции при човека така и психомоторната активност; той не проявява или има само минимален седативен ефект когато се прилага самостоятелно или в комбинация с алкохол. Циталопрам не влияе върху слюноотделянето след приложение на единична доза при здрави доброволци. При клинични изследвания циталопрам не е повлиял значимо сърдечносъдовите параметри при здрави доброволци. Циталопрам не оказва влияние върху серумните концентрации на хормона на растежа. Както и при другите SSRIs, циталопрам може да предизвика повишаване на плазмените концентрации на пролактин като вторично следствие от стимулирането на серотониновата активност; обаче без клинично значение.



5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Циталопрам се абсорбира почти напълно независимо от приема на храна. Циталопрам достига максимална концентрация (T_{max}) до около 3 часа след перорален прием. Бионаличността след перорално приложение е приблизително 80%.

Разпределение

Обемът на разпределение на циталопрам (V_d) β е приблизително 12-17 l/kg. По-малко от 80% от циталопрам и от неговите основни метаболити се свързват с плазмените протеини.

Метаболизъм

Циталопрам се метаболизира до активните деметилциталопрам, дидеметилциталопрам, циталопрам-N-оксид и неактивни деаминирани производни на пропионовата киселина. Всички активни метаболити също са SSRIs, въпреки, че тяхната активност е по-слаба от тази на циталопрам. Основната фракция в плазмата се състои от непроменен циталопрам. Концентрацията на деметилциталопрам и дидеметилциталопрам обикновено достига, съответно, 30-50% и 5-10% от концентрацията на циталопрам. Биотрансформацията на циталопрам до деметилциталопрам се медира от подсистеми CYP2C19 (около 60%), CYP3A4 (около 30%) и CYP2D6 (10%).

Отделяне

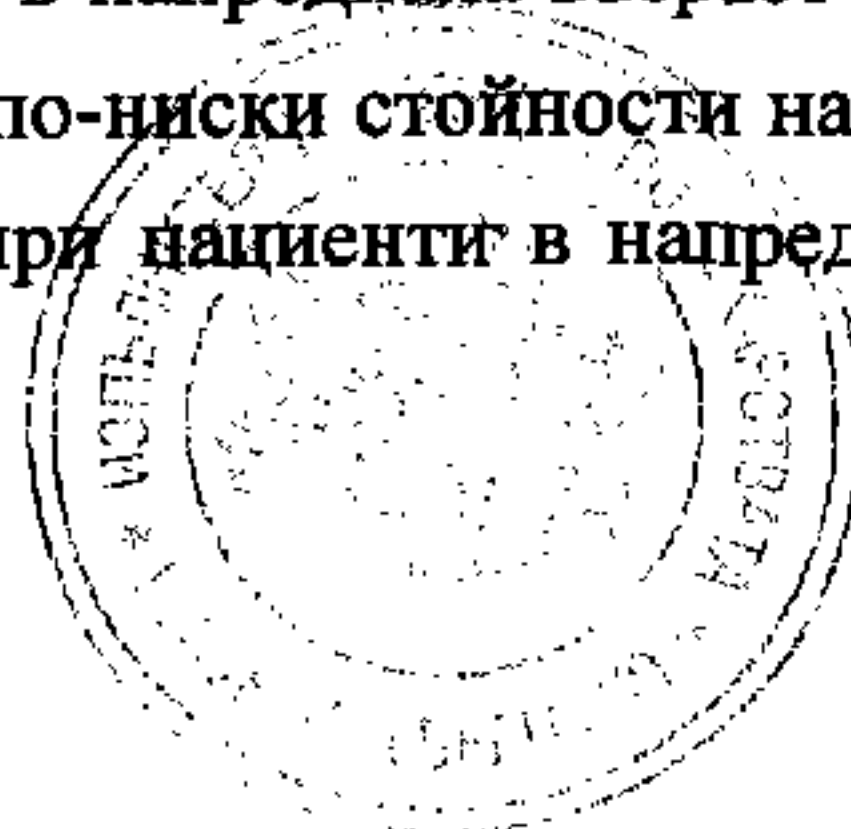
Елиминационен полуживот $T_{0,5\beta} = 1,5$ дни; системен плазмен клирънс Cl_s в интервала от 0,3 до 0,4 l/min; перорален плазмен клирънс $Cl_{oral} = 0,4$ l/min.

Осемдесет и пет процента от циталопрам се елиминират през черния дроб, останалите 15% - през бъбреците. Около 12-23% от дневната доза се елиминира с урината като непроменен циталопрам. Чернодробният (остатъчен) клирънс е приблизително 0,3 l/min; бъбречният клирънс е в интервала от 0,05 до 0,08 l/min.

Фармакокинетиката е линейна. Равновесна плазмена концентрация се достига след 1-2 седмици. При прилагане на дневна доза от 40 mg, средната плазмена концентрация е 300 pmol/l, в интервал от 165 до 405 pmol/l. Не е доказана ясно изразена връзка между плазмената концентрация на циталопрам и терапевтичния ефект или нежеланите лекарствени реакции.

Пациенти на възраст над 65 години

Поради забавения метаболизъм при пациенти в напреднала възраст са наблюдавани по-дълъг биологичен полуживот (1,5-3,74 дни) и по-ниски стойности на клирънса (0,08-0,3 l/min). Равновесните стойности, достигнати при пациенти в напреднала възраст са



приблизително два пъти по-високи при сравнение със стойностите при по-млади пациенти, приемали същата доза.

Увредена чернодробна функция

Циталопрам се елиминира по-бавно при пациенти с понижена чернодробна функция. Биологичният полуживот се удължава приблизително двукратно и равновесните плазмени концентрации на циталопрам са приблизително два пъти по-високи, сравнени с тези при пациенти с нормална чернодробна функция, след приложение на същата доза.

Увредена бъбречна функция

Елиминирането на циталопрам е по-бавно при пациенти със слабо и умерено понижена бъбречна функция, без това да влияе значимо върху фармакокинетиката. Няма опит с приложението му при пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс по-нисък от 20 ml/min).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на циталопрам е ниска. При изследванията за хронична токсичност няма находки, които да повлияят терапевтичното му приложение.

При проучвания на токсичността след многократно приложение при плъхове е наблюдавана фосфолипидоза в някои органи. Този обратим ефект е известен за няколко липофилни амина и не е свързан с морфологични или функционални ефекти. Клиничното значение не е ясно.

Изследвания за ембриотоксичност при плъхове са показали скелетни аномалии при високи, токсични за майките дози. Тези аномалии могат да са резултат от фармакологичната активност или могат да са индиректен ефект от токсичността за майката. Потенциалният риск за хора не е известен.

6. Фармацевтични данни

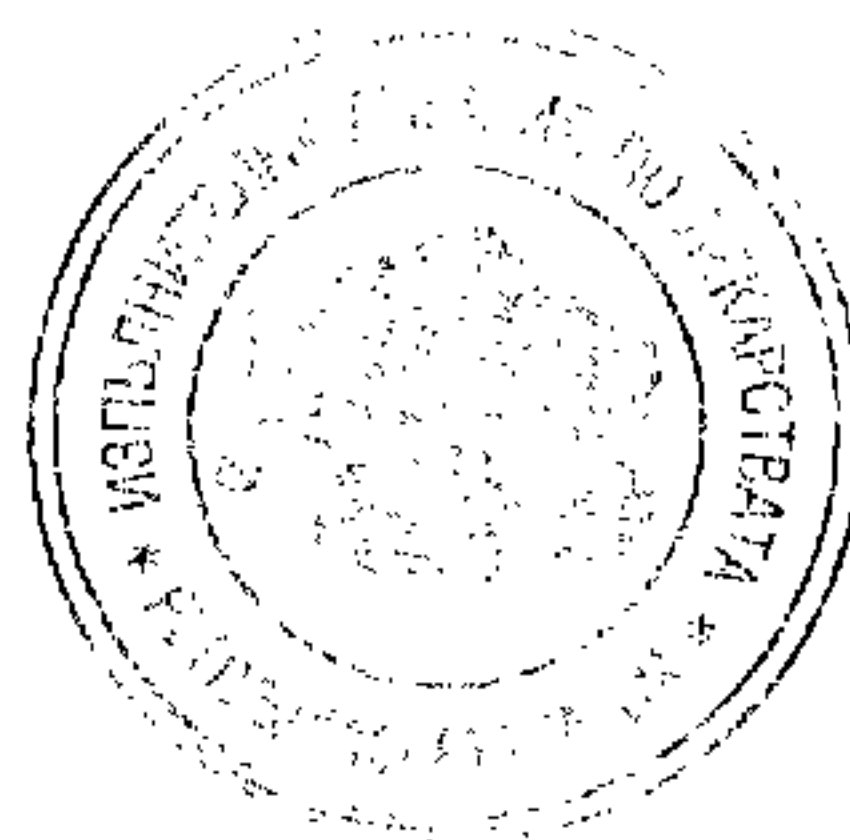
6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Ядро: Лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, прежелатинирано царевично нишесте, кроскармелоза натриева сол, колоидален силициев диоксид, магнезиев стеарат

Филмово покритие: Сепифилм 752 Бял (хидроксипропилметилцелулоза, микрокристална целулоза, макрогол стеарат 2000, титанов диоксид), макрогол 6000

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са установени.



6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C, в оригиналната опаковка.

6.5. Данни за опаковката

Блистер от бяло, непрозрачно PVC/PVDC/Al фолио, информация за пациента, картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка:

20, 30, 50, 60, 90 или 100 филмирани таблетки

7. Притежател на Разрешението за употреба

ZENTIVA a.s.,

Nitrianska 100,

92027 Hlohovec,

Словашка Република

8. Дата на първото разрешаване/подновяване на Разрешението за употреба

9. Дата на актуализиране на текста: 080305

