

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Citalon 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 filmom obložena tableta sadrži 20 mg citaloprama u obliku citaloprambromida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 1 tableta sadrži 23 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta s razdjelnim urezom na jednoj strani i oznakom C20 na drugoj strani.

Tablete se mogu razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Citalon je indiciran za liječenje:

- depresije u početnoj fazi i kao terapija održavanja za sprječavanje mogućeg relapsa/recidiva
- paničnog poremećaja sa ili bez agorafobije.

Citalon se ne smije primjenjivati za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Velike depresivne epizode

Citalopram je potrebno primijeniti kao pojedinačnu peroralnu dozu od 20 mg dnevno. Po potrebi, doza se može povećati do najveće dopuštene dnevne doze od 40 mg, ovisno o individualnom odgovoru bolesnika na liječenje. Općenito, poboljšanje u bolesnika počinje nakon prvog tjedna, ali može postati vidljivo tek od drugog tjedna terapije.

Kao i kod svih antidepresiva, doza se mora ponovno procijeniti i prilagoditi, po potrebi, unutar 3 do 4 tjedna od početka terapije, te nakon toga, ako se procijeni klinički potrebnim. Ako nakon nekoliko tjedana liječenja preporučenom dozom nije vidljiv zadovoljavajući odgovor, neki bolesnici mogu imati koristi od povećanja doze do maksimalno 40 mg dnevno, iako pri višim dozama postoji povećana mogućnost nuspojava (vidjeti dio 5.1). Prilagodbu doze potrebno je vršiti individualno i s oprezom, kako bi se bolesnik održao na najnižoj učinkovitoj dozi.

Kako bi se osiguralo da nemaju simptome, bolesnike s depresijom potrebno je liječiti tijekom najmanje šest mjeseci.

Panični poremećaj

U prvom tjednu liječenja preporučuje se pojedinačna peroralna doza od 10 mg dnevno, nakon čega se doza može povećati na 20 mg jedanput na dan.

Po potrebi, doza se može povećati do najveće dopuštene dnevne doze koja iznosi 40 mg, ovisno o individualnom odgovoru bolesnika na liječenje.

Liječenje je potrebno započeti s dozom od 10 mg dnevno, te dozu povećavati postupno, po 10 mg, prema bolesnikovom odgovoru do preporučene doze. Preporučuje se niska početna doza kako bi se smanjila mogućnost pogoršanja paničnih simptoma, koje se obično javlja u ranoj fazi liječenja ovog poremećaja. Ako nakon nekoliko tjedana liječenja preporučenom dozom nije vidljiv zadovoljavajući odgovor, neki bolesnici mogu imati koristi od postupnog povećanja doze do maksimalno 40 mg dnevno, iako pri višim dozama postoji povećana mogućnost nuspojava (vidjeti dio 5.1).

Potpuni učinak liječenja paničnog poremećaja može se očekivati nakon tri mjeseca liječenja. Prilagodbu doze potrebno je vršiti individualno i s oprezom, kako bi se bolesnik održao na najnižoj učinkovitoj dozi. Bolesnike s paničnim poremećajem potrebno je liječiti dovoljno dugo, nekoliko mjeseci ili čak i duže, kako bi se osiguralo da nemaju simptome. Nema dostatnih kliničkih podataka o učinku liječenja dužem od 6 mjeseci.

Stariji bolesnici (u dobi > 65 godina)

Za obje indikacije za starije bolesnike dozu je potrebno smanjiti na polovicu preporučene doze, tj. 10 do 20 mg, jedanput na dan. Maksimalna preporučena doza za starije bolesnike iznosi 20 mg dnevno.

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina

Citalopram se ne smije primjenjivati za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici sa smanjenom funkcijom jetre

U bolesnika sa smanjenom funkcijom jetre (blago ili umjereno oštećenje) preporučena početna dnevna doza citaloprama je 10 mg, tijekom prva dva tjedna liječenja. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povećati do maksimalno 20 mg dnevno. Preporuča se oprez i iznimno pažljivo titriranje doze u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti 5.2).

Bolesnici sa smanjenom funkcijom bubrega

Bolesnicima s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega dozu lijeka nije potrebno prilagođavati. Nisu dostupni podaci o primjeni citaloprama u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 20 ml/min), zbog čega se njegova primjena u takvih bolesnika ne preporučuje.

Slabi metabolizatori enzima CYP2C19

Za osobe za koje je poznato da su slabi metabolizatori enzima CYP2C19, tijekom prva dva tjedna liječenja preporučuje se početna doza od 10 mg citaloprama dnevno. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika na liječenje, doza se može povećati na maksimalno 20 mg na dan (vidjeti dio 5.2).

Simptomi ustezanja kod prekida liječenja citalopramom

Liječenje citalopramom ne smije se prekidati naglo. Prilikom prekida liječenja s citalopramom, potrebno je postupno smanjenje doze u razdoblju od najmanje jedan do dva tjedna kako bi se smanjio rizik simptoma ustezanja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ako se nakon smanjenja doze ili prekida liječenja pojave nepodnošljivi simptomi ustezanja, preporučuje se razmotriti nastavak liječenja s prethodnom dozom. Posljedično, liječnik može nastaviti smanjivati dozu, ali još postepeno.

Način primjene

Citalon filmom obložene tablete primjenjuju se kao pojedinačna dnevna doza. Mogu se uzeti u bilo koje doba dana, neovisno o uzimanju hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI)

Opisani su slučajevi slični serotonininskom sindromu.

Citalopram se ne smije davati bolesnicima koji uzimaju inhibitore monoaminooksidaze (MAOI), uključujući selegilin, u dnevnim dozama koje prelaze 10 mg/dan.

Citalopram se ne smije uzimati još 14 dana nakon završetka liječenja ireverzibilnim MAO inhibitorima, a nakon završetka liječenja reverzibilnim MAO inhibitorima (RIMA), onoliko dugo koliko je navedeno u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi za liječenje s RIMA.

Liječenje MAO inhibitorima ne smije se započeti još sedam dana nakon završetka primjene citaloprama (vidjeti dio 4.5).

Citalopram je kontraindiciran u kombinaciji s linezolidom, osim ako je bolesnik pod strogim nadzorom liječnika i ako mu se redovito prati krvni tlak (vidjeti dio 4.5).

Citalopram je kontraindiciran u bolesnika s poznatim produženjem QT intervala ili prirođenim sindromom produženog QT intervala.

Citalopram je kontraindiciran zajedno s lijekovima za koje je poznato da produžuju QT interval (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje starijih bolesnika, bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega i jetre, te slabih CYP2C19 metabolizatora: vidjeti dio 4.2.

Primjena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina

Antidepresivi se ne smiju koristiti za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Ponašanja povezana sa suicidom (pokušaj suicida i suicidalne misli), kao i neprijateljstvo (pretežno agresivnost, protivljenje i bijes) češće su uočena u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata koji su dobivali antidepresive u odnosu na djecu i adolescente koji su dobivali placebo.

Ako se liječnik u slučaju kliničke potrebe, ipak odluči za liječenje ovim lijekom, bolesnika se mora pomno pratiti zbog pojave suicidalnih simptoma.

Pored toga, nedostaju dugoročni podaci o sigurnosti primjene u djece i adolescenata u smislu rasta, sazrijevanja, te kognitivnog i bihevioralnog razvoja.

Paradoksalna anksioznost

Pojedini bolesnici s paničnim poremećajem mogu osjetiti pojačane simptome anksioznosti na početku liječenja antidepresivima. Ova paradoksalna reakcija se obično povlači unutar prva dva tjedna nakon početka liječenja. Savjetuje se niža početna doza, kako bi se smanjila vjerojatnost paradoksalnog anksiogenog učinka (vidjeti dio 4.2).

Hiponatrijemija

Hiponatrijemija, vjerojatno zbog neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH), prijavljena je kao rijetka nuspojava kod primjene SSRI i obično je reverzibilna nakon prekida liječenja. Izgleda kako su starije bolesnice izložene osobito visokom riziku.

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaji povezani sa suicidom). Ovaj rizik je prisutan sve dok ne nastupi značajna remisija. S obzirom da do poboljšanja ne mora doći tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili duže, bolesnike se mora pomno nadzirati sve do nastupa tog poboljšanja. Opće kliničko iskustvo govori da se rizik od suicida može povećati u ranim stadijima oporavka.

Druga psihijatrijska stanja kod kojih se propisuje citalopram također mogu biti povezana s povećanim rizikom od događaja vezanih uz suicid. Pored toga, ta stanja mogu biti u komorbiditetu s velikim depresivnim poremećajem. Zbog toga je prilikom liječenja bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima potrebno pridržavanje istih mjera opreza koje vrijede kod liječenja bolesnika s velikim depresivnim poremećajem.

Bolesnici koji u anamnezi imaju događaje povezane sa suicidom, ili oni koji pokazuju značajan stupanj suicidalnih misli prije početka liječenja, izloženi su većem riziku od suicidalnih misli ili pokušaja suicida i moraju biti pod pomnim nadzorom za vrijeme liječenja. Meta analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresivnih lijekova u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećani rizik od suicidalnog ponašanja uz antidepresive u usporedbi s placebom kod bolesnika mlađih od 25 godina.

Tijekom liječenja neophodno je pomno praćenje bolesnika, osobito bolesnika izloženih visokom riziku, a naročito u ranim fazama liječenja i nakon promjene doziranja. Bolesnike (i osobe koje se brinu za bolesnike) se mora upozoriti na neophodnost nadziranja, radi uočavanja pojave bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili suicidalnih misli i neobičnih promjena u ponašanju, te na neodgodivu potrebu traženja medicinske pomoći u slučaju nastanka tih simptoma.

Akatizija/psihomotorni nemir

Primjena SSRI/SNRI je povezana s razvojem akatizije, koju karakterizira nemir, uz subjektivni osjećaj neugode ili uznemirenosti i potreba za kretanjem, koju često prati nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja. Najveća vjerojatnost za njenu pojavu je unutar prvih nekoliko tjedana liječenja. Kod bolesnika koji razviju te simptome, povećanje doze može biti štetno.

Manija

Kod bolesnika s manično/depresivnom bolešću može doći do prijelaza u maničnu fazu. Ako bolesnik uđe u maničnu fazu, liječenje citalopramom mora se prekinuti.

Napadaji

Napadaji su potencijalni rizik kod primjene antidepresivnih lijekova. Citalopram se mora ukinuti kod svakog bolesnika kod kojeg se razviju napadaji. Primjena citaloprama mora se izbjegavati u bolesnika s nestabilnom epilepsijom, a bolesnike s kontroliranom epilepsijom mora se pažljivo pratiti. U slučaju češće pojave napadaja, liječenje citalopramom mora se prekinuti.

Dijabetes

U bolesnika s dijabetesom, liječenje selektivnim inhibitorom ponovne pohrane serotonina (SSRI) može utjecati na vrijednosti šećera u krvi. Dozu inzulina i/ili oralnih hipoglikemika treba po potrebi prilagoditi.

Serotoninski sindrom

U rijetkim slučajevima, kod bolesnika koji su uzimali SSRI prijavljen je serotoninski sindrom. Kombinacija simptoma kao što su agitacija, tremor, mioklonus i hipertermija može ukazivati na razvoj tog stanja (vidjeti dio 4.5). U tom slučaju, odmah se mora prekinuti liječenje citalopramom i započeti simptomatsko liječenje.

Serotoninergički lijekovi

Citalopram se ne smije istodobno primjenjivati s lijekovima sa serotoninergičkim učincima, kao što su triptani (uključujući sumatriptan i oksitriptan), opiodi (uključujući tramadol i buprenorfin) i triptofan zbog rizika od pojave serotoninskog sindroma.

Krvarenje

Postoje izvještaji o produženom vremenu krvarenja i/ili poremećajima krvarenja, kao što su ekhimoze, ginekološka krvarenja, krvarenja iz probavnog sustava i druga krvarenja u koži ili sluznici, uz SSRI (vidjeti dio 4.8). Kod bolesnika koji uzimaju SSRI savjetuje se oprez, osobito kod istodobne primjene djelatnih tvari za koje je poznato da utječu na funkciju trombocita ili drugih djelatnih tvari koje mogu povećati rizik od krvarenja, kao i kod bolesnika s poremećajima krvarenja u anamnezi (vidjeti dio 4.5).

SSRI-ji/SNRI-ji mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja (vidjeti dijelove 4.6, 4.8).

ECT (elektrokonvulzivna terapija)

Kliničko iskustvo s istodobnom primjenom SSRI i ECT je ograničeno, zbog toga se savjetuje oprez.

Gospina trava (*Hypericum perforatum*/St. John's Wort/kantarion)

Istovremena primjena citaloprama i biljnih pripravaka koji sadržavaju *Hypericum perforatum* (gospinu travu/St. John's Wort/kantarion) može rezultirati povećanom učestalošću nuspojava. Zbog toga se citalopram i biljni pripravci koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*) ne smiju uzimati istovremeno (vidjeti dio 4.5).

Simptomi ustezanja kod prekida liječenja selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Simptomi ustezanja koji se javljaju prilikom prekida liječenja su česti, osobito kod naglog prekida (vidjeti dio 4.8). U kliničkom ispitivanju prevencije ponovnog javljanja bolesti s citalopramom, štetni događaji nakon prekida aktivnog liječenja opaženi su kod približno 40 % bolesnika u usporedbi s 20 % bolesnika koji su nastavili uzimanje citaloprama.

Rizik od simptoma ustezanja može ovisiti o više čimbenika, uključujući trajanje i dozu terapije, te brzinu smanjenja doze. Najčešće prijavljivane reakcije su omaglica, senzorni poremećaji (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, smetenost, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacije, emocionalna nestabilnost, razdražljivost i poremećaji vida. Obično su ti simptomi blagi do umjereni, međutim, kod pojedinih bolesnika mogu biti jakog intenziteta.

Oni se u pravilu javljaju unutar prvih nekoliko dana od prekida liječenja, međutim, bilo je vrlo rijetkih izvještaja o takvim simptomima kod bolesnika koji su nenamjerno propustili dozu.

Ti simptomi obično prolaze sami od sebe i povlače se unutar 2 tjedna, mada kod pojedinih osoba mogu biti prolongirani (2-3 mjeseca ili više). Zbog toga se kod ukidanja liječenja savjetuje da se doza citaloprama postupno smanjuje tijekom razdoblja od nekoliko tjedana ili mjeseci, prema bolesnikovim potrebama (vidjeti „Simptomi ustezanja kod prekida liječenja citalopramom”, dio 4.2).

Psihoza

Liječenje psihotičnih bolesnika s depresivnim epizodama može pojačati psihotične simptome.

Produljenje QT intervala

Citalopram uzrokuje o dozi ovisno produljenje QT intervala. Slučajevi produljenja QT intervala i ventrikularne aritmije, uključujući Torsade de Pointes, prijavljeni su za vrijeme post-marketingškog perioda, posebice u bolesnika ženskog spola, s hipokalemijom, ili s od ranije postojećim produljenjem QT intervala ili nekom drugom srčanom bolešću (vidjeti dijelove 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Preporučuje se oprez u bolesnika sa značajnom bradikardijom ili u bolesnika s nedavno preboljenim akutnim infarktom miokarda ili nekompenziranim zatajenjem srca.

Poremećaji elektrolita kao hipokalemija i hipomagnezemija povećavaju rizik za razvoj malignih aritmija te se moraju korigirati prije početka terapije citalopramom.

U bolesnika sa stabilnom srčanom bolešću, potrebno je prije početka terapije citalopramom obaviti EKG.

Ukoliko se jave znakovi srčane aritmije za vrijeme liječenja citalopramom, liječenje se mora odmah prekinuti i obaviti EKG.

Glaukom zatvorenog kuta

SSRI uključujući citalopram mogu utjecati na veličinu zjenice, što rezultira midrijazom. Taj midrijatički učinak može suziti očni kut dovodeći do povećanja intraokularnog tlaka i glaukoma zatvorenog kuta, osobito u bolesnika s predispozicijom. Zbog toga se citalopram mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s glaukomom zatvorenog kuta ili anamnezom glaukoma.

Poremećaj seksualne funkcije

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-ovi) / inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4.8). Postoje izvješća o dugotrajnom poremećaju seksualne funkcije gdje su se simptomi nastavili unatoč prestanku liječenja SSRI-ovima/SNRI-om.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Tablete sadrže laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Na farmakodinamičkoj razini, prijavljeni su slučajevi serotoniniskog sindroma uz citalopram i moklobemid, te buspiron.

Kontraindicirane kombinacije

MAO inhibitori

Istodobna primjena citaloprama i MAO inhibitora može rezultirati teškim nuspojavama, uključujući serotoniniski sindrom (vidjeti dio 4.3).

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih i ponekad fatalnih reakcija u bolesnika koji su dobivali SSRI u kombinaciji s inhibitorom monoamino oksidaze (MAOI), uključujući ireverzibilni selektivni MAO inhibitor selegilin i reverzibilne MAO inhibitore linezolid (neselektivan) i moklobemid (selektivan za tip A), te u bolesnika koji su nedavno prekinuli liječenje sa SSRI i počeli liječenje s MAO inhibitorom.

U nekim slučajevima opaženi su simptomi koji odgovaraju serotoniniskom sindromu. Simptomi interakcije djelatne tvari s MAOI uključuju: agitaciju, tremor, mioklonus i hipertermiju.

Produljenje QT intervala

Farmakokinetičke i farmakodinamičke studije između citaloprama i drugih lijekova koji produžuju QT interval nisu provedene. Aditivni učinak na produljenje QT intervala citaloprama i spomenutih lijekova se ne može isključiti. Stoga je kontraindicirana istodobna primjena citaloprama i lijekova koji produžuju QT interval, kao što su skupina antiaritmika IA i skupina antiaritmika III, antipsihotici (npr. derivati fenotiazina, pimozid, haloperidol), triciklički antidepressivi, određeni antimikrobni lijekovi (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin IV, pentamidin te antimalarici posebno halofantrin), određeni antihistaminici (astemizol, mizolastin).

Pimozid

Istodobna primjena jedne doze pimozida od 2 mg u ispitanika liječenih racemičnim citalopramom 40 mg na dan tijekom 11 dana, dovela je do porasta AUC i C_{max} pimozida, što ipak nije bilo konzistentno tijekom cijele studije. Istodobna primjena pimozida i citaloprama rezultirala je srednjim povećanjem QTc intervala od približno 10 msec. Zbog interakcije primijećene već kod niske doze pimozida, istodobna primjena citaloprama i pimozida je kontraindicirana.

Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza kod primjene

Selegilin (selektivan MAO-B inhibitor)

Farmakokinetička/farmakodinamička interakcijska studija s istovremeno primijenjenim citalopramom (20 mg dnevno) i selegilinom (10 mg dnevno) (selektivan MAO-B inhibitor) nije ukazala na klinički relevantne interakcije. Istovremena primjena citaloprama i selegilina (u dozama preko 10 mg dnevno) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Serotoninergički lijekovi

Litij i triptofan

Farmakodinamičke interakcije nisu utvrđene u kliničkim ispitivanjima u kojima je citalopram primjenjivan istodobno s litijem. Međutim, postoje izvještaji o pojačanim učincima kod davanja SSRI-a s litijem ili triptofanom, te je zbog toga prilikom istodobne primjene citaloprama s tim lijekovima neophodan oprez. Rutinsko nadziranje razine litija potrebno je nastaviti kao i obično.

Istodobna primjena sa serotoninergičnim lijekovima npr. opioida (uključujući tramadol i buprenorfin) i triptana (uključujući sumatriptan i oksitriptan) može dovesti do pojačanja učinaka povezanih s 5-HT. Sve dok ne budu dostupne dodatne informacije, istodobna primjena citaloprama i 5-HT agonista, kao što su sumatriptan i drugi triptani, se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Gospina trava (Hypericum perforatum/St. John's Wort/kantarion)

Moguće su farmakodinamičke interakcije između SSRI-a i biljnih lijekova koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*), što može rezultirati pojačanjem nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije nisu ispitivane.

Krvarenje

Oprez je nužan u bolesnika koji se istodobno liječe antikoagulansima, lijekovima koji utječu na funkciju trombocita, kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), acetilsalicilna kiselina, dipiridamol i tiklopidin, ili drugi lijekovi (npr. atipični antipsihotici), koji mogu povećati rizik krvarenja (vidjeti dio 4.4).

ECT (elektrokonvulzivna terapija)

Klinička ispitivanja kojima bi se utvrdili rizici ili koristi kombinirane primjene elektrokonvulzivne terapije (ECT) i citaloprama nisu provedena (vidjeti dio 4.4).

Alkohol

Farmakodinamičke ili farmakokinetičke interakcije između citaloprama i alkohola nisu poznate. Unatoč tome, kombinacija citaloprama i alkohola se ne preporučuje.

Lijekovi koji uzrokuju hipokalemiju/hipomagnezemiju

Neophodan je oprez kod istodobne primjene lijekova koji uzrokuju hipokalemiju/hipomagnezemiju jer ta stanja povećavaju rizik od malignih aritmija (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji snižavaju prag za nastanak napadaja

SSRI mogu sniziti prag za nastanak napadaja. Savjetuje se oprez kod istodobne primjene drugih lijekova koji mogu sniziti prag za nastanak napadaja (npr. antidepresivi [SSRI], neuroleptici [butirofenoni, tioksanteni], meflokin, bupropion i tramadol).

Farmakokinetičke interakcije

Biotransformaciju citaloprama u demetilcitalopram posreduju izoenzimi sustava citokroma P450, CYP2C19 (približno 38 %), CYP3A4 (približno 31 %) i CYP2D6 (približno 31 %). Činjenica da se citalopram metabolizira putem više od jednog CYP-a znači da je inhibicija njegove biotransformacije manje vjerojatna, jer se inhibicija jednog enzima može kompenzirati drugim. Zbog toga je malo vjerojatno da bi istodobna primjena citaloprama s drugim lijekovima u kliničkoj praksi proizvela farmakokinetičke interakcije između lijekova.

Hrana

Nije prijavljeno da bi hrana utjecala na apsorpciju i druga farmakokinetička svojstva citaloprama.

Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku citaloprama

Istodobna primjena s ketokonazolom (jak CYP3A4 inhibitor) nije promijenila farmakokinetiku citaloprama.

Farmakokinetička interakcijska studija s litijem i citalopramom nije pokazala nikakve farmakokinetičke interakcije (vidjeti i gore navedeno „Litij i triptofan“).

Cimetidin

Cimetidin, poznati jaki inhibitor enzima CYP2D6, 3A4 i 1A2, uzrokovao je umjereni porast u prosječnoj ravnotežnoj razini citaloprama. Zbog toga se preporučuje oprez prilikom primjene citaloprama u kombinaciji s cimetidinom. Istodobna primjena escitaloprama (aktivni enantiomer citaloprama) s omeprazolom 30 mg jednom dnevno (inhibitor CYP2C19) rezultirala je umjerenim (približno 50 %) povećanjem koncentracije escitaloprama u plazmi. Zbog toga je potreban oprez kod istodobne primjene s CYP2C19 inhibitorima (npr. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) ili cimetidinom. Moguća je potreba prilagodbe doze lijekova.

Metoprolol

Preporučuje se oprez kod istodobne primjene citaloprama s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju putem enzima CYP2D6, a imaju uzak terapijski indeks, npr. flekainid, propafenon i metoprolol (kada se koristi kod zatajenja srca), ili nekim lijekovima koji djeluju na SŽS koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP2D6, npr. antidepresivi kao što su dezipramin, klomipramin i nortriptilin ili antipsihotici kao risperidon, tioridazin i haloperidol. Prilagodba doze može biti neophodna. Istodobna primjena s metoprololom rezultirala je dvostrukim porastom razine metoprolola u plazmi, ali nije statistički značajno povećala učinak metoprolola na krvni tlak i srčani ritam.

Učinci citaloprama na druge lijekove

Farmakokinetička/farmakodinamička interakcijska studija istodobne primjene citaloprama i metoprolola (CYP2D6 supstrat) pokazala je dvostruki porast koncentracije metoprolola, ali bez statistički značajnog povećanja učinka metoprolola na krvni tlak i srčanu frekvenciju u zdravih dobrovoljaca.

Savjetuje se oprez u slučaju istodobne primjene metoprolola i citaloprama. Može biti potrebna prilagodba doze.

Citalopram i demetilcitalopram zanemarivo inhibiraju CYP2C9, CYP2E1 i CYP3A4, a samo slabo inhibiraju CYP1A2, CYP2C19 i CYP2D6 u usporedbi s drugim SSRI koji su poznati kao značajni inhibitori.

Levomepromazin, digoksin, karbamazepin

Kod primjene citaloprama sa supstratima CYP1A2 (klozapin i teofilin), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (imipramin i mefenitoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptilin, risperidon) i CYP3A4 (varfarin, karbamazepin - i njegov metabolit karbamazepin epoksid, te triazolam) nisu opažene nikakve ili samo vrlo male promjene bez kliničkog značaja.

Nisu opažene farmakokinetičke interakcije između citaloprama i levomepromazina, ili digoksina (što govori da citalopram ne inducira ni inhibira P-glikoprotein).

Dezipramin, imipramin

U farmakokinetičkom ispitivanju nije prikazan učinak na razine citaloprama ili imipramina, iako je razina dezipramina, primarnog metabolita imipramina, bila povišena. Prilikom kombiniranja dezipramina s citalopramom, opažen je porast koncentracije dezipramina u plazmi. Može biti potrebno smanjenje doze dezipramina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Objavljeni podaci o trudnicama (više od 2500 izloženih slučajeva) ne ukazuju na malformativnu fetoneonatalnu toksičnost. Međutim, citalopram se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim u slučaju jasne potrebe, te samo nakon pomnog razmatranja omjera koristi i rizika.

Ukoliko majka nastavi s uzimanjem citaloprama u kasnijim stadijima trudnoće, a osobito u trećem tromjesečju, novorođenče se mora promatrati. Nagli prekid liječenja tijekom trudnoće potrebno je izbjegavati.

Nakon primjene SSRI/SNRI kod majke u kasnijim stadijima trudnoće mogu se javiti sljedeći simptomi u novorođenčeta: respiratorni distres, cijanoza, apneja, napadaji, nestabilna temperatura tijela, poteškoće s hranjenjem, povraćanje, hipoglikemija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, drhtanje, razdražljivost, letargija, stalni plač, somnolencija i poteškoće sa spavanjem. Ovi simptomi mogu biti posljedica ili serotoninergičnih učinaka ili simptoma ustezanja. U većini slučajeva komplikacije se javljaju odmah ili ubrzo (< 24 sata) nakon poroda.

Epidemiološki podaci sugeriraju da primjena SSRI-a u trudnoći, osobito u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od perzistentne pulmonalne hipertenzije kod novorođenčeta (PPHN). Opaženi rizik iznosi približno 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U općoj populaciji javlja se 1 do 2 slučaja PPHN na 1000 trudnoća.

Opservacijski podaci upućuju na povećan rizik (manje nego dvostruk) od postpartalnog krvarenja nakon izloženosti SSRI-ju/SNRI-ju tijekom mjeseca koji prethodi rođenju (vidjeti dijelove 4.4, 4.8).

Dojenje

Citalopram se izlučuje u majčino mlijeko. Procjenjuje se da će dojenče unijeti približno 5 % maternalne dnevne doze ovisno o težini (u mg/kg). U dojenčadi su opaženi samo manji ili nikakvi događaji. Međutim, postojeće informacije nisu dovoljne za procjenu rizika kod djece. Preporučuje se oprez. Ako se liječenje citalopramom smatra nužnim, potrebno je razmotriti prekid dojenja.

Plodnost

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da citalopram može utjecati na kakvoću sperme (vidjeti dio 5.3).

Prijave kod ljudi vezane uz pojedine SSRI pokazuju da je utjecaj na kakvoću sperme reverzibilan. Utjecaj na humani fertilitet do sada nije opažen.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Citalopram ima mali ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici kojima su propisani psihotropni lijekovi mogu očekivati smanjenje opće pažnje i koncentracije zbog same bolesti, a psihoaktivni lijekovi mogu smanjiti sposobnost prosuđivanja i postupanja u hitnim slučajevima. Bolesnike je potrebno upoznati s tim učincima i upozoriti ih na umanjenu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave opažene kod primjene citaloprama su obično blage i prolazne. Najčešće su za vrijeme prvog ili drugog tjedna liječenja i obično se nakon toga povlače. Nuspojave su navedene prema MedDRA preporučenom nazivu (PTL - Preferred Term Level).

Za sljedeće reakcije, poznata je ovisnost o dozi: pojačano znojenje, suha usta, nesanica, somnolencija, proljev, mučnina i umor.

U tablici je naveden postotak nuspojava povezanih sa SSRI i/ili citalopramom opažen ili u $\geq 1\%$ bolesnika u dvostruko slijepim placebom kontroliranim ispitivanjima ili u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nije poznato	Trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	Nije poznato	Preosjetljivost, anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Nije poznato	Neodgovarajuća sekrecija ADH, hiperprolaktinemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Smanjeni apetit, smanjena težina
	Manje često	Povećani apetit, povećana težina
	Rijetko	Hiponatrijemija
	Nije poznato	Hipokalemija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	Poremećaji spavanja
	Često	Agitacija, smanjeni libido, anksioznost, nervoza, konfuzno stanje, poremećaj orgazma (žene), neobični snovi, apatija
	Manje često	Agresija, depersonalizacija, halucinacije, manija, povećan libido
	Nije poznato	Panični napad, bruksizam, nemir, suicidalne misli, suicidalno ponašanje ¹
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Somnolencija, nesanica, glavobolja
	Često	Tremor, parestezija, omaglica, poremećaj pažnje, migrena, amnezija
	Manje često	Sinkopa
	Rijetko	Grand mal konvulzije, diskinezija, poremećaj okusa
	Nije poznato	Konvulzije, serotoninški sindrom, ekstrapiramidni poremećaj, akatizija, poremećaji kretanja
Poremećaji oka	Manje često	Midrijaza (koja može dovesti do glaukoma zatvorenog kuta, vidjeti dio 4.4)
	Nije poznato	Poremećaji vida

Poremećaji uha i labirinta	Često	Tinitus
Srčani poremećaji	Često	Palpitacije
	Manje često	Bradikardija, tahikardija
	Nije poznato	Produljenje QT intervala na elektrokardiogramu, ventrikularna aritmija uključujući Torsade de Pointes
Krvožilni poremećaji	Rijetko	Krvarenje
	Nije poznato	Ortostatska hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Zijevanje, rinitis
	Rijetko	Kašalj
	Nije poznato	Epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Suha usta, mučnina
	Često	Proljev, povraćanje, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, flatulencija, hipersekrecija slina
	Nije poznato	Gastrointestinalno krvarenje (uključujući rektalno krvarenje)
Poremećaji jetre i žuči	Rijetko	Hepatitis
	Nije poznato	Poremećaj testova funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Pojačano znojenje
	Često	Pruritus
	Manje često	Urtikarija, alopecija, osip, purpura, fotosenzitivna reakcija
	Nije poznato	Ekhimoza, angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Mialgija, artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Retencija mokraće
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Impotencija, poremećaj ejakulacije, nemogućnost ejakulacije
	Manje često	Žene: menoragija
	Nije poznato	Žene: metroragija, postpartalno krvarenje* Muškarci: priapizam, galaktoreja
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Astenija
	Često	Umor
	Manje često	Edem
	Rijetko	Pireksija, malaksalost

Broj bolesnika: citalopram/placebo = 1346/545

¹ Slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja prijavljeni su za vrijeme terapije citalopramom ili ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

* Ovaj je događaj prijavljen za terapijsku skupinu SSRI-ja/SNRI-ja (vidjeti dijelove 4.4, 4.6).

Prijelomi kosti

Epidemiološke studije, uglavnom provedene kod bolesnika u dobi od 50 godina i starijih, pokazuju povećani rizik od prijeloma kostiju u bolesnika koji primaju SSRI i TCA. Mehanizam koji dovodi do tog rizika nije poznat.

Produljenje QT-intervalu

Slučajevi produljenja QT-intervalu i ventrikularne aritmije uključujući Torsades de Pointes prijavljeni su tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, uglavnom kod bolesnika ženskog spola, s hipokalemijom ili s od ranije postojećim produljenjem QT intervalu ili drugim bolestima srca (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).

Simptomi ustezanja kod prekida liječenja sa SSRI

Ukidanje citaloprama (osobito ako je naglo) često dovodi do simptoma ustezanja. Omaglica, senzorni poremećaji (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, konfuzija, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacije, emocionalna nestabilnost, razdražljivost, te poremećaji vida su najčešće prijavljivane reakcije. Navedeni događaji su obično blagi do umjereni i povlače se sami od sebe, međutim, kod pojedinih bolesnika mogu biti teški i/ili produženi. Zbog toga se savjetuje da se u vrijeme kada liječenje citalopramom više ne bude potrebno, provede postupno ukidanje polaganim smanjivanjem doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Toksičnost

Sveobuhvatni klinički podaci o predoziranju citalopramom su ograničeni i mnogi slučajevi uključuju istodobno predoziranje drugim lijekovima/alkoholom. Fatalni slučajevi predoziranja citalopramom su prijavljeni samo uz citalopram; međutim, većina fatalnih slučajeva je uključivala predoziranje s konkomitantnim lijekovima.

Letalna doza nije poznata. Bolesnici su preživjeli ingestiju više od 2 g citaloprama.

Učinke može potencirati istovremeno uzimanje alkohola.

Postoji mogućnost interakcija s TCA, MAOI i drugim SSRI.

Simptomi

Sljedeći simptomi su zabilježeni u prijavljenim slučajevima predoziranja citalopramom: konvulzije, tahikardija, somnolencija, produljenje QT intervala, koma, povraćanje, tremor, hipotenzija, zastoj srca, mučnina, serotoninški sindrom, agitacija, bradikardija, omaglica, blok grane (bundle branch block), produljenje QRS kompleksa, hipertenzija, midrijaza, Torsade de Pointes, stupor, znojenje, cijanoza, hiperventilacija, hiperpireksija te aritmije atrijske i ventrikularne.

Moguće su promjene EKG-a koje uključuju nodalni ritam, produljenje QT intervala i proširenje QRS kompleksa. Prijavljeni su smrtni slučajevi.

Produljena bradikardija s teškom hipotenzijom i sinkopom je također prijavljena.

Kod teškog trovanja se rijetko može javiti slika „serotoninškog sindroma“. To uključuje promjenu mentalnog statusa, neuromuskularnu hiperaktivnost i autonomnu nestabilnost. Moguća je hiperpireksija i porast kreatin kinaze u serumu.

Rabdomioliza je rijetka.

Liječenje

Specifični antidot za citalopram nije poznat.

Liječenje treba biti simptomatsko i suportivno, treba uključiti održavanje prohodnosti dišnih putova i praćenje EKG-a i vitalnih znakova do stabilizacije.

Praćenje EKG-a se savjetuje u slučaju predoziranja kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca/bradiaritmijama, u bolesnika koji u istodobnoj terapiji imaju lijekove koji produljuju QT interval, ili u bolesnika s izmijenjenim metabolizmom, npr. oštećenjem funkcije jetre.

Potrebno je razmotriti primjenu aktivnog ugljena u odraslih i djece koji su unijeli više od 5 mg/kg tjelesne težine unutar 1 sata. Aktivni ugljen primijenjen 1/2 sata nakon ingestije citaloprama je smanjio apsorpciju za 50 %.

Potrebno je razmotriti primjenu osmotski aktivnog laksativa (kao što je natrijev sulfat) i lavažu želuca.

U slučaju poremećaja svijesti, bolesnika je potrebno intubirati.

Česte ili produljene konvulzije se mogu kontrolirati intravenskim diazepamom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)
ATK oznaka: N06AB04

Mehanizam djelovanja

Biokemijska i bihevioralna ispitivanja pokazala su da je citalopram antidepresiv koji snažno inhibira ponovnu pohranu 5-hidroksitriptamina (5-HT, serotonin).

Tolerancija na inhibitorni učinak citaloprama na pohranu 5-HT ne javlja se tijekom dugotrajnog liječenja.

Antidepresivni učinak citaloprama je vjerojatno povezan sa specifičnom inhibicijom pohrane serotonina u moždane živčane stanice.

Citalopram je vrlo selektivan inhibitor ponovne pohrane serotonina, te gotovo ne utječe na pohranu noradrenalina, dopamina i gama-aminomaslačne kiseline u neurone. Za razliku od mnogih tricikličkih antidepresiva i nekih od novijih SSRI-a, citalopram nema nikakav ili ima vrlo slab afinitet prema nizu receptora uključujući 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ i D₂ receptore, α_1 -, α_2 -, β -adrenoreceptore, muskarinske kolinergičke, histaminske H₁, benzodiazepinske i opioidne receptore. Niz funkcionalnih ispitivanja *in vitro* u izoliranim organima, kao i funkcionalna ispitivanja *in vivo* potvrdila su nedostatak afiniteta za receptore.

Ova odsutnost učinka na receptore mogla bi objasniti zašto citalopram izaziva manje klasičnih nuspojava kao što su suhoća usta, poremećaji funkcije mokraćnog mjehura i crijeva, zamagljen vid, sedacija, kardiotskičnost i ortostatska hipotenzija.

Citalopram je dvociklički izobenzofuranski derivat koji kemijski nije sličan tricikličkim i tetracikličkim antidepresivima ili drugim dostupnim antidepresivima. Glavni metaboliti citaloprama su također selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, ali sa slabijim učinkom i selektivnosti od citaloprama. Međutim, selektivnost metabolita veća je od one mnogih novijih SSRI-a. Metaboliti ne doprinose ukupnom antidepresivnom učinku.

Farmakodinamički učinci

Supresija REM faze sna smatra se prediktorom antidepresivne aktivnosti. Kao i triciklički antidepresivi, ostali SSRI i MAOI, citalopram suprimira REM fazu sna i pojačava fazu dubokog sna sa sporim valovima.

Iako se citalopram ne veže na opioidne receptore, pojačava anti-nociceptivne učinke uobičajeno korištenih opioidnih analgetika. Nakon primjene citaloprama pojačana je hiperaktivnost uzrokovana d-amfetaminom.

U ljudi citalopram ne umanjuje kognitivne (intelektualnu funkciju) i psihomotorne sposobnosti te nema ili ima minimalna sedativna svojstva, bilo sam ili u kombinaciji s alkoholom.

Citalopram nije umanjio izlučivanje slina u ispitivanju pojedinačne doze u dobrovoljaca i niti u jednom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca nije značajno utjecao na kardiovaskularne parametre.

Citalopram nema učinka na serumske razine prolaktina i hormona rasta.

U dvostruko slijepoj placebo kontroliranoj EKG studiji u zdravih ispitanika, odstupanje od osnovne vrijednosti QTc (Fridericia-correction) je bilo 7,5 (90 % CI 5,9-9,1) msec pri uzimanju 20 mg/dnevno i 16,7 (90 % CI 15,0-18,4) msec pri uzimanju 60 mg/dnevno (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Citalopram se nakon oralne primjene brzo apsorbira. Vršna koncentracija u plazmi postiže se nakon približno 4 sata (od 1 do 7 sati). Hrana ne utječe na apsorpciju lijeka. Oralna bioraspodjivost citaloprama približno je 80 %.

Distribucija

Prividni volumen raspodjele citaloprama je od 12 do 17 l/kg. Na proteine plazme se veže manje od 80 % citaloprama i njegovih glavnih metabolita.

Biotransformacija

Citalopram se metabolizira u aktivni demetilcitalopram, didemetilcitalopram, citalopram-N-oksidi i inaktivni deaminirani derivat propionske kiseline. Demetilcitalopram, didemetilcitalopram i citalopram-N-oksidi selektivni su inhibitori ponovne pohrane serotonina, ali slabiji od citaloprama. U plazmi prevladava neizmijenjeni citalopram. Metabolizam citaloprama odvija se uglavnom pomoću enzima CYP2C19. Enzimi CYP3A4 i CYP2D6 također doprinose metabolizmu, iako u nešto manjoj mjeri.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije citaloprama iz plazme je približno 1,5 dan. Nakon sustavne primjene, klirens citaloprama u plazmi približno je 0,3 – 0,4 l/min, a nakon oralne primjene je približno 0,4 l/min. Citalopram se eliminira uglavnom putem jetre (85 %), a ostatak (15 %) putem bubrega. S mokraćom se eliminira od 12 do 23 % dnevne doze kao nepromijenjeni citalopram. Jetreni (rezidualni) klirens iznosi približno 0,35 l/min, a bubrežni od 0,05 – 0,08 l/min.

Ravnotežne koncentracije u plazmi se postižu nakon 1 do 2 tjedna. Između ravnotežne razine u plazmi i primijenjene doze postoji linearan odnos. Prosječna koncentracija u plazmi kod primjene dnevne doze od 40 mg iznosi približno 250 nmol/l (100-500 nmol/l). Nema jasnog odnosa između razine citaloprama u plazmi i terapijskog odgovora ili nuspojava.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

U starijih bolesnika, zbog usporenog metabolizma poluvrijeme eliminacije citaloprama iz plazme je duže, a vrijednosti klirensa su manje.

Smanjena funkcija jetre

Citalopram se sporije eliminira u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Poluvrijeme eliminacije citaloprama iz plazme je oko dva puta duže, a koncentracije u ravnotežnom stanju u plazmi su otprilike dvostruko veće nego u bolesnika s normalnom funkcijom jetre.

Smanjena funkcija bubrega

Eliminiranje citaloprama je sporije u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega. Primijećeno je duže poluvrijeme eliminacije i blagi porast izloženosti citalopramu bez većeg utjecaja na farmakokinetiku citaloprama. Nema podataka o liječenju bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 20 ml/min).

Polimorfizam

Zapaženo je da slabi metabolizatori pomoću enzima CYP2C19 imaju dvostruko višu koncentraciju escitaloprama u plazmi nego ekstenzivni metabolizatori. U slabih metabolizatora pomoću enzima CYP2D6 nije zapažena značajna promjena izloženosti (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

U ispitivanjima toksičnosti višekratnog doziranja u štakora primijećena je fosfolipidoza u različitim organima. Kod prekida liječenja, ovaj je učinak bio reverzibilan. Kod dugotrajnih ispitivanja na životinjama primijećena je akumulacija fosfolipida kod mnogih lijekova sa svojstvima amfifilnog kationa. Klinički značaj ovih nalaza nije jasan.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora utvrđena je pojava koštanih anomalija, ali nije zapažena povećana učestalost malformacija u mladunčadi. Ovi učinci mogu biti posljedica farmakološkog djelovanja ili toksičnosti po majku. Pre i postnatalna ispitivanja pokazala su smanjenje preživljavanja mladunčadi u periodu laktacije. Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da citalopram inducira smanjenje fertilitetnog indeksa i indeksa trudnoće, smanjenje broja implantacija i poremećaje sperme pri izloženosti koja je znatno veća od izloženosti u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
glicerol (85 postotni)
magnezijev stearat
kukuruzni škrob
laktoza hidrat
kopovidon
natrijev škroboglikolat, vrste A

Ovojnica tablete:

makrogol 6000
hipromeloza
talk
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

28 (2x14 ili 4x7) tableta u (PVDC/PVC/Al) blisteru
56 (4x14 ili 8x7) tableta u (PVDC/PVC/Al) blisteru

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-322905718

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

16.11.2009./16.12.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02.07.2024.