

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Антидепреса 20 mg филмирани таблетки  
Antidepressa 20 mg film coated tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Циталопрам хидробромид 24,98 mg еквивалентен на 20 mg циталопрам.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирани таблетки.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

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

**4.2 Дозировка и начин на приложение****Възрастни***Лечение на депресия*

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

*Лечение на паническо разстройство*

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

**Старческа възраст (> 65 години)**

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

**Деца и юноши (<18 години)**

Не се препоръчва употребата на циталопрам при тази възрастова група, поради повишен риск от суицидно и агресивно поведение.

**Намалена бъбречна функция**

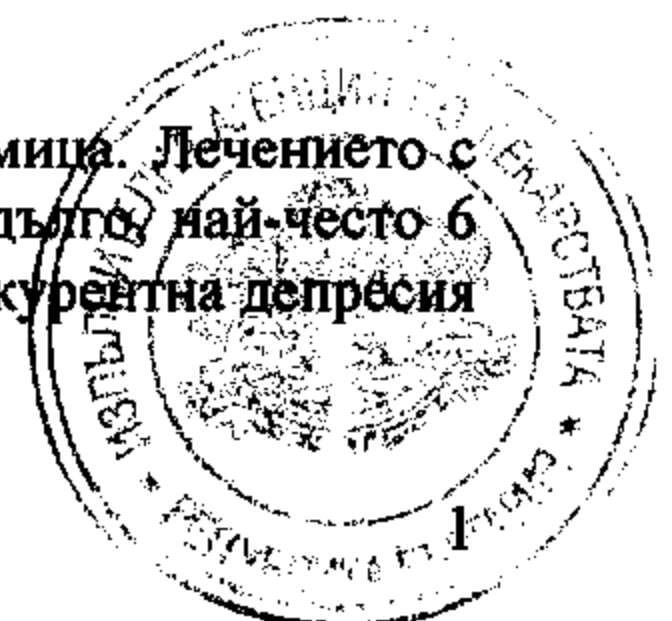
При пациенти с лека до умерена степен на бъбречна недостатъчност не се налага корекция на дозата. Към момента няма данни за лечение на пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс <20 mL/min).

**Намалена чернодробна функция**

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

**Продължителност на лечението**

Антидепресивният ефект обикновено се появява между втората и четвъртата седмица. Лечението с антидепресанти е симптоматично и поради това следва да продължи достатъчно дълго, най-често 6 месеца или по-продължително с цел да се предотврати рецидив. При пациенти с рекурентна депресия



(униполарна) може да се наложи поддържащата терапия да продължи няколко години с цел предотвратяване на нови епизоди.

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

При прекратяване на лечението медикаментът следва да се спира постепенно в продължение на около две седмици.

Циталопрам таблетки се прилагат като еднократна дневна доза.

Циталопрам таблетки могат да се вземат по всяко време на деня като тяхното приемане не зависи от приема на храна.

### 4.3 Противопоказания

Циталопрам таблетки са противопоказани при пациенти, с установена свръхчувствителност към активната субстанция или някое от помощните вещества. (вж. точка 6.1)

Едновременно лечение с МАО-инхибитори (инхибитори на моноаминооксидазата), включително и със Селегилин (селективен МАО-В инхибитор) в дози по-високи от 10 mg дневно, е противопоказано (вж точка 4.5 *Лекарствени и други взаимодействия*).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Циталопрам не трябва да се прилага едновременно с други МАО-инхибитори включително и със Селегилин (селективен МАО-В инхибитор) в дози по-високи от 10 mg дневно (вж т. 4.3 *Противопоказания* и 4.5 *Лекарствени и други взаимодействия*).

Проучвания *in vivo* показват, че метаболизмът на циталопрам не проявява клинично значим полиморфизъм по отношение на спартеин/дебризоквиновото оксидиране (CYP2D6) и на типовете мефенитоиново хидроксилиране (CYP2C19). Поради това не се налага титриране на дозата на база на тези фенотипове.

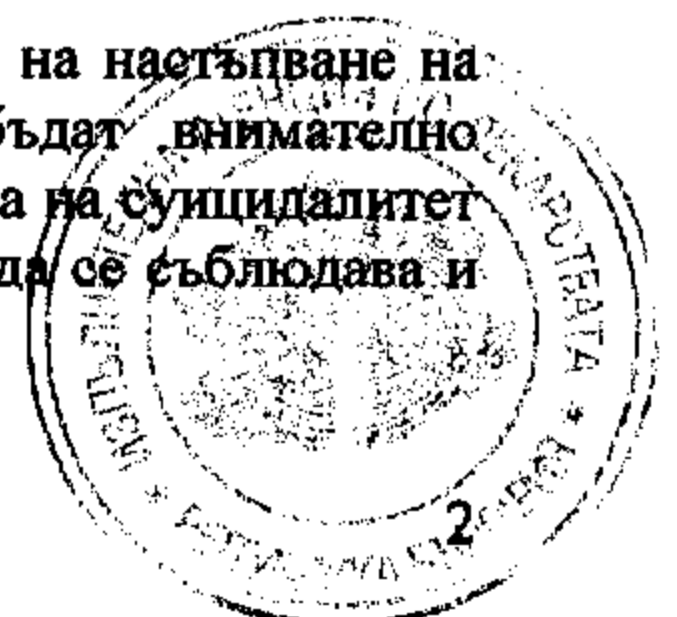
Лечение на пациенти в напреднала възраст и пациенти с нарушена бъбречна и чернодробна функция, вж т. 4.2 *Дозировка и начин на приложение*.

При някои пациенти с паническо разстройство може да се наблюдава засилване на тревожността в началото на лечението с антидепресанти. Тази парадоксална реакция обикновено отзвучава в продължение на около две седмици при провеждане на продължително лечение. Препоръчва се ниска начална доза с цел да се намали вероятността за парадоксален анксиогенен ефект, вж т. 4.2 *Дозировка и начин на приложение*.

Подобно на другите СИОПС (селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина), циталопрам не трябва да се дава на пациенти, които приемат МАО-инхибитори. Лечението с циталопрам може да започне 14 дни след прекратяване на приема на неселективни МАО-инхибитори и минимум един ден след прекратяване на приема на моклобемид. Лечение с МАО-инхибитори може да започне 7 дни след прекратяване приема на циталопрам. (вж т. 4.5 *Лекарствени и други взаимодействия*.)

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

Възможността за самоубийство при пациенти с депресия съществува до момента на настъпване на значителна ремисия. Пациентите, третирани с антидепресанти трябва да бъдат внимателно проследявани, особено в началото на лечението за клинично влошаване и/или поява на суицидалитет (мисли за самоубийство и съответното поведение). Тази предпазна мярка следва да се съблюдава и



при лечението на други психиатрични разстройства поради възможността за ко-морбидитет с голям депресивен епизод.

Депресията се съпровожда с повишен риск от суицидни мисли. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани. Клиничният опит показва повишен риск от самоубийство през ранните етапи на възстановяването. Анализи от клинични проучвания плацебо при възрастни пациенти с психиатрични нарушения показват повишен риск от суицидно поведение в сравнение с плацебо пациенти под 25 годишна възраст. Пациентите ( и грижещите за тях) трябва да бъдат бдителни за влошаване на клиничното състояние, необичайни промени в поведението и да потърсят лекарски съвет веднага щом тези симптоми са налице.

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

Независимо, че експерименти с лабораторни животни са показали, че циталопрам няма епилептогенен потенциал, подобно на другите антидепресанти, той следва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнестични данни за припадъци. Припадъците крият потенциален риск при употреба на антидепресанти. Следователно, употребата на този лекарствен продукт трябва да се преустанови, в случай, че пациентът получи припадъци. Употребата на циталопрам трябва да бъде избягвана при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациентите с овладяна епилепсия трябва да бъдат внимателно проследявани.

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

Рядко се съобщава за "серотонинов синдром" при пациенти приемали СИОПС. Комбинация от симптоми, най-вероятно включващи ажитация, обърканост, тремор, миоклонус и хипертермия, могат да бъдат показателни за развитието на това състояние.

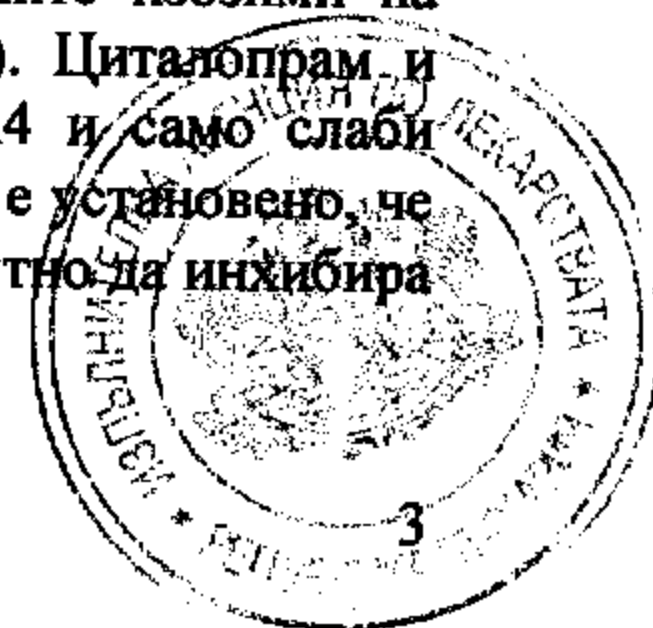
Има съобщения за кожни хеморагични нарушения, като например екхимози и пурпура при употребата на СИОПС. Особено внимание трябва да се обърне на пациенти, които приемат СИОПС, особено при едновременна употреба с перорални антикоагуланти, с други лекарствени продукти, за които е известно, че нарушават тромбоцитните функции (напр. атипични невролептици и фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалициловата киселина и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС), тиклопидин и дипиридамол) и при пациенти със склонност към кървене. (вж. точка 4.5)

Рязкото прекратяване на приема след продължителна употреба на СИОПС може да доведе при някои пациенти до появата на симптоми на отнемане като например замаяност, парестезии, тремор, тревожност, гадене и палпитации. Препоръчва се преустановяването на лечението да става чрез постепенно намляване на дозата в рамките на една-две седмици с цел да се избегнат симптомите на отнемане. Тези симптоми не са показателни за възникване на зависимост.

Този лекарствен продукт съдържа помощното вещество лактоза. Пациентите с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Биотрансформацията на циталопрам до деметилциталопрам се медира от следните изозими на системата цитохром P450: CYP2C19 (~60%), CYP3A4 (~30%) и CYP2D6 (~10%). Циталопрам и деметилциталопрам са незначителни инхибитори на CYP2C9, CYP2E1 и CYP3A4 и само слаби инхибитори на CYP1A2, CYP2C19 и CYP2D6 в сравнение с други СИОПС, за които е установено, че са мощни инхибитори. По този начин циталопрам в терапевтични дози е малко вероятно да инхибира лекарствен метаболизъм, медиран от системата P450.



### **Противопоказни комбинации**

MAO-инхибитори (неселективни, както и селективни А (моклобемид) – риск от “серотонинов синдром”.

Едновременно приложение на и MAO-инхибитори може да предизвика развиване на серотонинов синдром.

Подобно на другите СИОПС, циталопрам не трябва да се дава на пациенти, които приемат MAO-инхибитори с изключение на селегилин в дози до 10 mg дневно. Лечението с циталопрам може да започне 14 дни след прекратяване на приема на неселективни MAO-инхибитори и минимум един ден след прекратяване приема на моклобемид. Лечение с MAO-инхибитори може да се започне 7 дни след прекратяване приема на циталопрам.

### **Предпазни мерки при употреба**

Проучване за фармакокинетични/фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на циталопрам и метопролол е показало двукратно увеличение на концентрацията на метопролол, но не е установено статистически значимо увеличение на ефекта на метопролол, върху кръвното налягане и сърдечната честота при здрави доброволци.

Циметидин предизвиква умерено повишаване на стабилните плазмени нива на циталопрам. Поради това се препоръчва повишено внимание при използването на дози циталопрам близки до горната препоръчвана граница при едновременното му приложение с високи дози циметидин. Принципно не се препоръчва редуциране на дозата циталопрам при едновременна употреба със циметидин.

Проучване за фармакокинетични/фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на циталопрам (20 mg дневно) и селегилин (10 mg дневно) (селективен MAO-B инхибитор), не е показало клинично значими взаимодействия.

Проучване за фармакокинетични взаимодействия между литий или триптофан и citalopram не е показало фармакокинетични взаимодействия. Не са открити и фармакодинамични взаимодействия в клинични проучвания при едновременно приложение на циталопрам и литий. Независимо от това, фармакодинамични взаимодействия не могат да бъдат изключени, тъй като литий и триптофан увеличават серотонинергичната невротрансмисия и едновременното лечение с тези медикаменти трябва да се осъществява при повишено внимание.

Тъй като и суматриптан (селективен 5-HT<sub>1</sub> рецепторен агонист), и citalopram засягат серотониновата трансмисия, фармакодинамично взаимодействие не може да бъде изключено, поради което едновременното им използване трябва да става с повишено внимание.

Липсват клинични проучвания, които да установяват рисковете и ползите от комбинираното приложение на електроконвулсивна терапия (ЕКТ) и циталопрам.

Могат да възникнат взаимодействия между СИОПС и някои видове билки, например жълт кантарион, които да доведат до увеличаване на нежеланите реакции. Поради това, приложението на тази билка при пациенти, приемащи СИОПС трябва да се избягва.

### **Пациентите, приемащи циталопрам трябва да имат предвид:**

Проучванията върху фармакокинетичните взаимодействия показват, че по време на лечение с циталопрам се наблюдава само слабо инхибиране на спартеин оксигеназата (CYP2D6), докато такова по отношение на мефенитоин оксигеназата (CYP2C19) не е наблюдавано.

Проведени са изпитвания за фармакокинетични взаимодействия с левомепромазин (прототип на фенотиазините) и имипрамин (прототип на трицикличните антидепресанти). Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Проучване за взаимодействия между варфарин и циталопрам е показало, че циталопрам няма ефект върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.



В проучване за фармакокинетични взаимодействия циталопрам е показал, че не предизвиква промени във фармакокинетиката на дигоксин.

Проучване за взаимодействие при многократно дозиране между карбамазепин и циталопрам е показало, че циталопрам не повлиява фармакокинетиката на карбамазепин и на неговия метаболит карбамазепин-епоксид.

Циталопрам не предизвиква значими промени в плазмените концентрации на клозапин при едновременно приложение.

Едновременното приложение на циталопрам и МАО-инхибитори може да предизвика хипертензивни кризи (серотонинов синдром).

Едновременното приложение с кетоконазол (моцнен СУР3А4 инхибитор) не променя фармакокинетиката на циталопрам.

Не е препоръчително комбинирането на алкохол и СИОПС, въпреки, че клиничните проучвания не са установили нежелани фармакодинамични взаимодействия между употребата на citalopram и алкохол.

При пациенти със склонност към кървене съвместната употреба на НСПВС и СИОПС следва да се избягва или да се проследява внимателно от лекуващия лекар.

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Бременност:

Клиничният опит за употреба при бременни жени е ограничен. Основавайки се на данни от проучвания за репродуктивна токсичност (сегмент I, II, и III) липсват причини за специални съображения при употребата на циталопрам при жени в детеродна възраст.

Употребата на СИОПС през третият триместър на бременността може да доведе до ефекти, включително невроповеденчески нарушения у новороденото.

Съобщава се за следните реакции при новородени при употреба на СИОПС при бременни жени до раждането: раздразнителност, тремор, хипертония, увеличен мускулен тонус, непрекъснат плач, затруднено сучене или заспиване. Те могат да са показателни или за серотонинергични реакции или за синдром на отнемане.

##### Кърмене:

Циталопрам се екскретира в майчиното мляко. Очаква се кърмачето да получи около 5% от дневната доза на майката отнесена към телесното ѝ тегло (mg/kg).

Липсват или са наблюдавани минимални ефекти върху кърмачетата. Съществуващата информация, обаче, е недостатъчна за оценка на риска за детето. Препоръчва се повишено внимание и проследяване.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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



## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Най-често наблюдаваните странични ефекти, свързани с употребата на циталопрам (N=1083) и установени в двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания, и не наблюдавани със същата честота при плацебо групата (N=486) са: гадене, сухота в устата, сомнолентност, увеличено изпотяване, тремор, диария и еякулационни нарушения. Честотата им спрямо плацебо е ниска (<10%).

При сравнителни двойно-слепи клинични проучвания с три- и тетрациклични антидепресанти (ТГАД) се установява, че честотата на 10 нежелани реакции е статистически значимо по-висока при ТГАД (N=389) – сухота в устата, увеличено изпотяване, запек, тремор, замаяност, сомнолентност, абнормна акомодация, ортостатична хипотония, палпитации, промяна на вкуса) в сравнение с циталопрам (N=682).

Честотата на две реакции – гадене, еякулационни нарушения – е била статистически значимо по-висока при циталопрам в сравнение с ТГАД.

В сравнителни проучвания с други СИОПС не са установени статистически значими различия между групите.

Възникнали по време на лечението нежелани реакции в клинични проучвания (N=3107):

Важно е да се подчертае, че независимо, че реакциите са съобщени по време на лечението с циталопрам, те не са непременно предизвикани от него. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

### Много чести: (>1/10)

- Кожа и кожни придатъци: засилено изпотяване (13%)
- Централна и периферна нервна система: главоболие (21%), тремор (12%).
- Психични разстройства: сомнолентност (17%), инсомния (16%)
- Гастроинтестинални: гадене (20%), сухота в устата (20%), запек (11%)
- Организмът като цяло: астения (11%)

### Чести: (>1/100, <1/10)

- Кожа и кожни придатъци: обриви (3.4%), пруритус (1.8%)
- Мускулно-скелетна система: миалгия (1.1%)
- Централна и периферна нервна система: замаяност (8%), парестезии (3.8%), екстрапирамидни нарушения (2.8).
- Специфични анализатори: зрителни смущения (7%), промяна на вкуса (1.2%).
- Психични разстройства: нервност (6%), тревожност (5%), нарушена концентрация (5%), ажитация (4.8%), повишено сънуване (3.6%), намалено либидо (3%), апатия (2.3%), анорексия (2.2%), обърканост (1.1%), прозяване (1%)
- Гастроинтестинални: диария (8%), повръщане (3.9%), коремни болки (2.9%), диспепсия (2.7%), увеличено слюноотделяне (1.2%), отделяне на газове (1%).
- Метаболитни нарушения и разстройства на храненето: намаляване на теллото (4.2%), увеличаване на теллото (3.5%).
- Сърдечно-съдови нарушения, общи: ортостатична хипотензия (5%).
- Промяна в сърдечната честота и ритъмни нарушения: палпитации (5%), тахикардия (3.4%).
- Респираторна система: ринит (2.1%)
- Отделителна система: микционни смущения (7%).
- Полова система, мъже: смущения в еякулацията (4.9%), импотентност (3.1%).
- Полова система, жени: менструални смущения (3.3%).
- Организмът като цяло: неразположение (2.3%), умора (2.1%).

### Редки: (>1/10 000, <1/1000)

- Мускулно-скелетна система: реакции на фоточувствителност (0.4%).
- Централна и периферна нервна система: конвулсии (0.1%).



- Слухов и вестибуларен апарат: тинитус (0.4%)
- Психични разстройства: еуфория (0.9%), реакции на агресия (0.5%).
- Черен дроб/Жлъчна система: увеличаване на чернодробните ензими (0.6%)
- Промяна в сърдечната честота и ритъмни нарушения: брадикардия (0.5%).
- Респираторна система: кашлица (0.7%), диспнея (0.5%).
- Полова система, жени: аноргазмия (0.9%).
- Организмът като цяло: алергични реакции (0.2%), синкоп (0.1%)

#### Постмаркетингови съобщения:

Както и след употреба на други СИОПС се съобщават малко на брой случаи на хипонатриемия по време на лечение с циталопрам. Всички са били пациенти в напреднала възраст и повечето от тях жени.

Описани са единични случаи на серотонинов синдром, приблизително при половината от тях се подозира взаимодействие с литий.

Съобщава се за малко на брой случаи на синдром на отнемане с прояви на замаяност, гадене и парестезии.

Има сведения за случаи на суицидни мисли и съответното поведение по време на лечението с циталопрам или малко след спиране на терапията (вижте раздел 4.4).

## 4.9 Предозиране

Циталопрам се прилага при пациенти, при които съществува потенциален риск от самоубийство. Има някои съобщения за такива опити. Подробности често липсват по отношение на точната доза или комбинацията с други медикаменти и/или алкохол.

#### *Симптоми*

Опитът при случаи, за които се счита, че се дължат на самостоятелна употреба на циталопрам, показва следните симптоми:

При дози под 600 mg могат да се появят леки симптоми на гадене, замаяност, тахикардия, тремор, сънливост и сомнолентност.

При дози над 600 mg могат да се появят конвулсии в рамките на няколко часа след приема. Могат да настъпят ЕКГ промени и рядко рабдомиолиза. Има единични съобщения за фатални случаи.

#### *Лечение*

Няма специфичен антидот. Лечението е симптоматично и поддържащо. Стомашна промивка трябва да се направи възможно най-бързо след поглъщане на лекарствения продукт. Препоръчва се мониториране на ЕКГ, когато са погълнати повече от 600 mg. Конвулсиите могат да се третират с diazepam. Разширеният QRS комплекс може да се коригира чрез вливане на хипертоничен разтвор на натриев хлорид.

Пациент е преживял интоксикация с 5 200 mg циталопрам.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина, АТС код: N06A B04

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

Циталопрам е високо селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина, без или минимален ефект върху захващането на норадреналина, допамина и ГАМК.





За разлика от повечето трициклични антидепресанти и някои от по-новите СИОПС, citalopram не проявява или има много слаб афинитет към серия от рецептори включващи 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> рецепторите,  $\alpha_1$  -,  $\alpha_2$  -,  $\beta$  - адренорецепторите, хистаминовите H<sub>1</sub>, мускариновите холинергични, бензодиазепиновите и опиатните рецептори. Редица функционални *in vitro* тестове върху изолирани органи, както и функционални *in vivo* тестове потвърждават липсата на афинитет към рецепторите. Тази липса на ефект върху рецепторите може да обясни защо циталопрам предизвиква по-малко от традиционните странични ефекти, като сухота в устата, микционни и дефекационни нарушения, замъглено виждане, седиране, кардиотоксичност и ортостатична хипотония.

Потискането на REM-фазата на съня може да се счита като предиктор на антидепресивното действие. Подобно на трицикличните антидепресанти, други СИОПС и MAO-инхибитори, циталопрам потиска REM-фазата на съня и засилва делта съня.

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

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

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

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Абсорбция*

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

### *Разпределение*

Обемът на разпределение ( $V_d$ )<sub>B</sub> е 14 L/kg. Свързването с плазмените протеини е под 80% за citalopram и основните му метаболити.

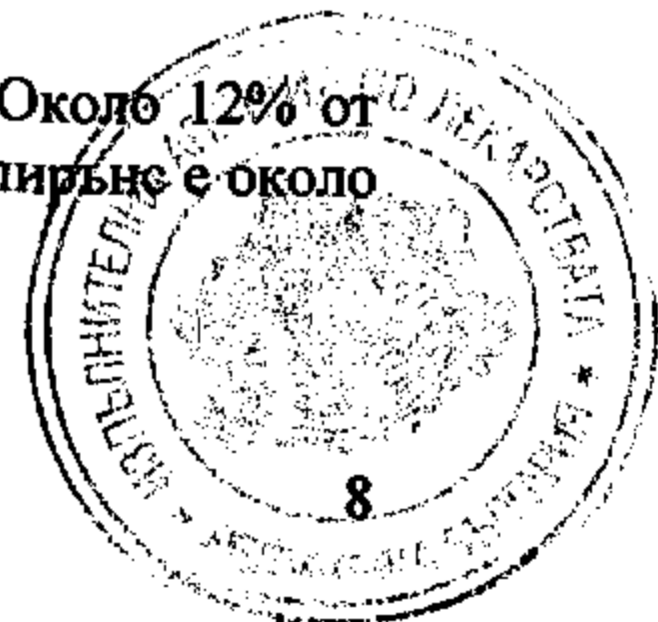
### *Биотрансформация*

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

### *Елиминиране*

Полуживотът на елиминиране ( $T_{1/2}$ )<sub>B</sub> е около 1½ дни и системният плазмен клирънс на циталопрам ( $Cl_s$ ) е около 0,3-0,4 L/min, а оралният плазмен клирънс ( $Cl_{oral}$ ) е около 0,4 L/min.

Циталопрам се екскретира главно през черния дроб (85%) и (15%) през бъбреците. Около 12% от дневната доза се екскретира с урината в непроменен вид. Чернодробният (остатъчен) клирънс е около 0,35 L/min, а бъбречният клирънс е около 0,068 L/min.



Кинетиката е линейна. Стабилни плазмени нива се достигат за 1 до 2 седмици. Средни концентрации от 250 pmol/l (100-500 pmol/l) се достигат при дневна доза от 40 mg. Няма ясна връзка между плазмените нива на циталопрам и терапевтичния отговор или нежеланите реакции.

#### *Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

При пациенти в старческа възраст се наблюдава удължен полуживот и намалени стойности на клирънса поради намалената интензивност на метаболизма. Стабилните плазмени концентрации са два пъти по-високи при пациенти в напреднала възраст спрямо тези при пациенти в млада възраст при провеждане на лечение с еднаква доза.

#### *Намалена чернодробна функция*

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

#### *Намалена бъбречна функция*

Циталопрам се елиминира по-бавно при пациенти с лека до умерено намалена бъбречна функция без значително повлияване на фармакокинетиката му. Към този момент липсват данни за лечение на пациенти с тежка степен на бъбречна недостатъчност (креатинов клирънс  $< 20$  mL/min).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### *Остра токсичност*

Циталопрам има ниска токсичност.

#### *Хронична токсичност*

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

#### *Репродуктивна токсичност*

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

Проучвания за ембриотоксичност при плъхове с дози от 56 mg/kg дневно, които предизвикват токсичност у майката, са показали костни аномалии в областта на гръбначния стълб и ребрата. Майчините плазмени концентрации са били 2-3 пъти по-високи от терапевтичните концентрации при човек. При плъхове, циталопрам не е показал ефект върху фертилитета, бременността и постнаталното развитие, но е довел до по-ниско тегло при раждането. Циталопрам и неговите метаболити достигат фетални концентрации, които са 10-15 пъти по-високи от майчините плазмени концентрации. Клиничният опит при бременни жени и по време на лактация е ограничен.

#### *Мутагенен и канцерогенен потенциал*

Циталопрам не притежава мутагенен и канцерогенен потенциал.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Във вътрешността:*

Целулоза, микрокристална

Лактоза, безводна

Царевично нишесте

Кополивидон

Глицерол (85%)

Пречистена вода

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

*В покритието на таблетката:*

Опадри Y-1-7000

### **6.2 Несъвместимости**

Няма.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 25 °С.

### **6.5 Данни за опаковката**

Опаковка от 3 блистера по 10 таблетки в картонени кутия.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Чайкафарма Висококачествените Лекарства АД,

бул. "Г.М. Димитров" №1,

гр. София 1172, България

тел: +359 2 962 54 54

факс: +359 2 9603 703

e-mail: info@tchaikapharma.com

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Антидепреса 20 mg филмирани таблетки №II-14351/ 05.10.2006 г.

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

05.10.2006 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Ноември, 2011

