

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта Приложение 1

Към Рег. № ..... 20030535

Разрешение №

BG/MA/MP - 65418 / 08-05-2024

Одобрение №

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оропрам 20 mg филмирани таблетки  
Oropram 20 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg циталопрам (citalopram) като циталопрамов хидробромид (citalopram hydrobromide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 8 mm и делителна черта от всички страни.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### *Депресия*

#### Възрастни

Оропрам трябва да се прилага в доза 20 mg еднократно дневно.

В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дозата може да бъде повишена до максимум 40 mg дневно.

#### Продължителност на лечението

Клиничният ефект на продукта настъпва обикновено между 2-та и 4-та седмица от началото на лечението. Продължителността на лечението трябва да бъде достатъчна, най-често до 6 месеца след настъпване на възстановяването с оглед предотвратяване на рецидив.

С цел предотвратяване на нов епизод при рекурентна (униполарна) депресия е възможно поддържащата терапия да продължи няколко години.

#### *Паническо разстройство*

#### Възрастни

През първите седем дни на лечението се препоръчва еднократна дневна доза от 10 mg след което дневната доза се повишава до 20 mg. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дневната доза може да бъде повишена до 40 mg.





#### Продължителност на лечението

При пациенти с паническо разстройство максимален терапевтичен ефект се постига обикновено след лечение с продължителност приблизително 3 месеца, а резултатът се запазва при продължително лечение.

#### Старческа възраст

При тази категория пациенти дозата трябва да се понижи наполовина на препоръчаната доза, напр. 10-20 mg дневно. Препоръчаната максималната дневна доза за пациенти в старческа възраст е 20 mg.

#### Педиатрична популация

Продуктът не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години, с изключение на точно прецизирана клинична необходимост (вж. точка 4.4.).

#### Нарушена бъбречна функция

При пациенти с лека и средна степен на нарушения в бъбречната функция не се налага корекция в дозата и режима на дозиране. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) трябва да се прилага с повишено внимание.

#### Нарушена чернодробна функция

При пациенти с лека до умерена степен на нарушена чернодробна функция се препоръчва през първите две седмици на лечение да се прилага начална дневна доза от 10 mg. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дневната доза може да бъде повишена до 20 mg. При пациенти с тежки увреждания на чернодробната функция се препоръчва повишено внимание и внимателно титриране на дозата (вж. точка 5.2).

#### Слаби метаболитатори на CYP 2C19

При пациенти, за които е известно, че са слаби метаболитатори на CYP 2C19 се препоръчва през първите две седмици на лечение да се прилага начална дневна доза от 10 mg. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дневната доза може да бъде повишена до 20 mg (вж. точка 5.2).

#### Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението

Рязкото спиране на лечението трябва да се избягва. Прекратяването на лечението с циталопрам следва да става постепенно чрез намаляване на дозата, през интервали от една или две седмици за да се намали риска от реакции на отнемане (вж. точки 4.4 и 4.8). При проявя на симптоми на непоносимост, след намаляване на дозата, би могло да се обмисли възобновяване на предписаната по-рано доза. Впоследствие, лекуващият лекар може да продължи с постепенното намаляване на дозата.

#### Начин на приложение

Продуктът се прилага като еднократна дневна доза по всяко време на деня, независимо от времето на хранене.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Циталопрам не трябва да се прилага на пациенти, приемащи моноаминооксидазни инхибитори (МАОИ), включително селегилин, в дневни дози надвишаващи 10 mg. Циталопрам не трябва да се прилага в продължение на 14 дни след прекратяване на лечението с необратими МАО-инхибитори или за срока, определен след прекратяване приема на обратими МАО-инхибитори, съгласно КХП на тези продукти. МАО-инхибитори не трябва да се въвеждат седем дни след прекратяване приема на циталопрам (вж. точка 4.5). При някои докладвани случаи на взаимодействие симптомите са наподобявали серотонинов синдром.





- Циталопрам е противопоказан в комбинация с линезолд, освен когато има наличие на условия за внимателно наблюдение и проследяване на артериалното налягане (вж. точка 4.5).
- Циталопрам не трябва да се използва едновременно с пимозид (вж. точка 4.5).
- Циталопрам е противопоказан при пациенти с известно удължаване на QT интервала или синдром на вроден, удължен QT интервал.
- Едновременното прилагане на циталопрам с лекарствени средства, за които е известно, че удължават QT интервала, е противопоказано (вж. точка 4.5).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За лечение на пациенти в старческа възраст и пациенти с нарушена бъбречна и чернодробна функция вижте точка 4.2.

##### Приложение при деца и юноши на възраст под 18 години

Циталопрам не трябва да се използва за лечение на деца и юноши на възраст под 18 години. Суицидно-свързано поведение (суицидни опити и мисли) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) са наблюдавани по-често в клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с антидепресанти в сравнение с тези, приемали плацебо. При клинична необходимост, в случай, че е взето решение за провеждане на лечение, е необходимо внимателно мониториране на пациента за поява на суицидни симптоми.

В допълнение, липсват данни от представителни дългосрочни клинични проучвания при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването, когнитивното и поведенческо развитие.

##### Парадоксална тревожност

При някои пациенти, страдащи от паническо разстройство, е възможно да се наблюдава усилване на тревожността в началото на лечението с антидепресанти. Обикновено тази парадоксална реакция отзвучава през първите две седмици от началото на лечението. С оглед намаляване риска от развитието на парадоксален анксиогенен ефект се препоръчва лечението да започне с ниска начална доза (вж. точка 4.2).

##### Хипонатриемия

Хипонатриемия, вероятно вследствие на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) е съобщавана като рядка нежелана лекарствена реакция при употреба на селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин (SSRIs) и обикновено е обратима при преустановяване на лечението. Изглежда рискът е особено висок при жени в старческа възраст.

##### 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 подобрене може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от лечението, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани до появата на такова. Обобщеният клиничен опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

Други психични заболявания, при които се прилага циталопрам, 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 такива, показващи в значителна степен суицидни идеи преди започване на лечението, са изложени





на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението.

Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични нарушения, показва повишен риск от суицидно поведение при пациентите под 25 години, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо.

Внимателно наблюдение на пациентите и по-специално на тези с висок риск трябва да придружава лекарствената терапия с циталопрам, особено в началото на лечението и при промяна на дозата. Пациентите (и грижещите се за тях лица) трябва да бъдат предупредени за необходимостта да наблюдават за всяко влошаване на клиничната картина, за суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и да потърсят незабавно лекарска помощ при поява на такива симптоми.

#### Акатизия/психомоторно безпокойство

Приложението на селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин и инхибитори на обратното поемане на серотонин и норадреналин (SSRIs/SNRIs) се свързва с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятни или тежки безпокойства и нужда от движение, често съпътствани от невъзможност за неподвижно седене или стоене. Най-често тези прояви се наблюдават в първите няколко седмици от началото на лечението. При пациенти с такава клинична симптоматика повишаването на дозата може да бъде вредно.

#### Мания

При пациенти с маниакално-депресивно заболяване може да се наблюдава навлизане в маниакална фаза. Приложението на циталопрам трябва да бъде прекратено при пациенти навлизащи в маниакална фаза.

#### Гърчове

Лечението с антидепресанти крие потенциален риск от поява на гърчове. При всеки пациент, при който се появи гърч терапията с циталопрам трябва да се прекрати. Циталопрам трябва да се избягва при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациентите с контролирана епилепсия трябва да бъдат внимателно мониторираны. Лечението трябва да се преустанови, ако се повиши честотата на гърчовете.

#### Диабет

При пациенти с диабет, лечението с SSRI може да окаже влияние върху гликемичния контрол. Възможно е да възникне необходимост от корекция в дозировката на инсулин и/или на перорално приеманите хипогликемични средства.

#### Серотонинов синдром

В редки случаи при пациенти, приемащи SSRIs е докладван серотонинов синдром. Комбинацията от симптоми, като тревожност, обърканост, тремор, миоклонус и хипертермия може да показва развитие на това състояние (вж. точка 4.5). Лечението с циталопрам трябва да бъде преустановено незабавно и да бъде започнато симптоматично лечение.

#### Серотонинергични средства

Циталопрам не трябва да се използва едновременно с лекарствени продукти със серотонинергични ефекти, като суматриптан или други триптани, опиоиди (трамадол, бупренорфин), окситриптан и триптофан.

#### Хеморагии

Има съобщения за удължено време на кървене и/или кръвоизливи, като екхимози, гинекологично и гастроинтестинално кървене и други кръвоизливи от страна на кожата и лигавиците, свързани с прием на SSRI продукти (вж. точка 4.8). Препоръчва се внимание при пациенти, приемащи SSRIs, особено при едновременно приложение с активни вещества, за които е известно, че оказват влияние върху тромбоцитната функция или други активни





вещества, които могат да повишат риска от кръвоизливи, както и при пациенти с анамнеза за нарушения в кръвосъсирването (вж. точка 4.5).

SSRI/SNRI могат да увеличат риска от послеродово кървотечение (вж. точки 4.6 и 4.8).

#### ЕКТ (електроконвулсивна терапия)

Клиничният опит от едновременното приложение на SSRIs и ЕКТ е ограничен, поради което се препоръчва внимателното им съвместно използване.

#### Жълт кантарион

Нежеланите реакции могат да бъдат по-чести при едновременно приложение на циталопрам и растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Поради това циталопрам и продукти, съдържащи жълт кантарион не трябва да бъдат прилагани едновременно (вж. точка 4.5).

#### Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението с SSRIs

Симптомите на отнемане, при прекратяване на лечението са чести, особено ако то е прекъснато внезапно (вж. точка 4.8). В клинично изследване с циталопрам за профилактика на рецидиви, нежелани събития се наблюдават при 40% от пациентите, при които е прекратена активната терапия, спрямо 20% от пациентите, продължаващи да приемат циталопрам.

Рискът от симптоми на отнемане може да зависи от много фактори, включително продължителност на лечението и използваната доза, както и скоростта на понижаването ѝ. Замамяност, сетивни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и напрегнати сънища), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения са най-честите докладвани реакции. Обикновено тези симптоми са слабо до умерено изразени, въпреки че при някои пациенти те могат да бъдат тежки по интензитет.

Те обикновено се наблюдават в първите няколко дни след преустановяване на лечението, но има много редки съобщения за поява на такива симптоми при пациенти, които по невнимание са пропуснали прием на доза. Като цяло тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено отзвучават в рамките на 2 седмици, въпреки че при някои лица те могат да бъдат протрахиранни (2-3 месеца и повече). Поради това се препоръчва лечението с циталопрам да се преустановява постепенно, за период от няколко седмици или месеци, в зависимост от нуждите на пациента (вж. точка 4.2).

#### Сексуална дисфункция

Селективните инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRIs)/инхибиторите на обратното поемане на серотонина и норадреналина (SNRIs) могат да причинят симптоми на сексуална дисфункция (вж. точка 4.8). Има съобщения за продължителна сексуална дисфункция, при която симптомите продължават въпреки прекъсването на приема на SSRIs/SNRIs.

#### Психоза

При лечение на психотични пациенти с депресивни епизоди психотичните симптоми могат да се усилят.

#### Удължаване на QT интервала

Установено е, че циталопрам удължава QT интервала дозозависимо. По време на постмаркетинговия период са наблюдавани случаи на удължен QT интервал и камерни аритмии, включително и *torsade de pointes* предимно при пациенти от женски пол, с хипокалиемия или с предшестващо удължаване на QT интервала или други сърдечни заболявания (вж. точки 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Препоръчва се повишено внимание при пациенти със сигнификантна брадикардия или при пациенти, претърпели наскоро инфаркт на миокарда или с декомпенсирана сърдечна недостатъчност.





Електролитните нарушения, като хипокалиемия и хипомагнезиемия повишават риска от малигнени аритмии и трябва да бъдат коригирани преди началото на терапията с циталопрам.

Преди да започне лечението на пациенти със сериозни сърдечни заболявания задължително се прави оценка на ЕКГ.

Ако по време на лечение с циталопрам се наблюдават признаци на сърдечна аритмия лечението се преустановява и се назначава провеждане на ЕКГ.

#### Закритоъгълна глаукома

SSRIs, включително циталопрам, могат да окажат ефект върху размера на зеницата до мидриаза. Този мидриазен ефект има потенциал да стесни ъгъла на окото, което води до повишаване на вътреочното налягане и закритоъгълна глаукома, особено при предразположени пациенти. Поради това циталопрам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със закритоъгълна глаукома или с анамнеза за глаукома.

#### Титриране на дозата

В началото на лечението може да се прояви безсъние и повишена възбуда, в такъв случай може да се приложи титриране на дозата.

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

#### Фармакодинамични взаимодействия

На фармакодинамично ниво са докладвани случаи на развитие на серотонинов синдром при едновременно приложение на циталопрам с моклобемид и буспирон.

#### Противопоказани комбинации

##### *MAO-инхибитори*

Едновременното приложение на циталопрам и MAO-инхибитори може да доведе до сериозни нежелани реакции, вкл. серотонинов синдром (вж. точка 4.3).

Има съобщени случаи на сериозни, понякога фатални реакции, при пациенти, приемащи SSRI продукти в комбинация с MAO-инхибитори (MAOI), включително необратимия MAO-инхибитор селегилин и обратимите MAO-инхибитори линезолд и моклобемид, както и при пациенти, които наскоро са прекратили лечението с SSRI и са започнали лечение с MAO-инхибитор.

При някои случаи симптомите наподобяват серотонинов синдром. Симптомите на лекарственото взаимодействие на циталопрам с MAO-инхибитори включва: тремор, миоклонус и хипертермия, ригидност, вегетативна нестабилност с възможни бързи колебания на жизнените показатели, промени в психичното състояние, които включват объркване, раздразнителност и възбуда, прогресираща до делириум и кома (вж. точка 4.3).

##### *Удължаване на QT интервала*

Не са провеждани фармакокинетични и фармакодинамични проучвания за взаимодействия между циталопрам и други лекарствени продукти, които удължават QT интервала. Не може да се изключи наличието на адитивен ефект между тях. Поради това едновременното приемане на циталопрам с лекарствени продукти, които удължават QT интервала, като клас Ia и III антиаритмици, антипсихотици (напр. производни на фенотиазина, пимозид, халоперидол), трициклични антидепресанти, някои противомикробни лекарствени средства (напр. спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин i.v., пентамидин, противомаларийни, особено халофантрин), някои антихистамини (астемизол, мизоластин) е противопоказано.

##### *Пимозид*

Едновременното приложение на пимозид в еднократна доза от 2 mg при пациенти, приемащи рацемичен циталопрам в дневна доза 40 mg в продължение на 11 дни, води до повишени стойности на AUC и C<sub>max</sub> на пимозид, въпреки, че не се наблюдава постоянно по време на





проучването. Комбинираното приложение на пимозид и циталопрам води до средно удължаване на QTc интервала с приблизително 10 msec. Поради наблюдаваните взаимодействия при ниски дози пимозид, едновременното приложение на циталопрам и пимозид е противопоказано.

#### Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

##### *Селегилин (селективен MAO-B инхибитор)*

Проучване за фармакокинетични/фармакодинамични взаимодействия с едновременното приложение на циталопрам в дневна доза 20 mg и селективния MAO-B инхибитор селегилин в дневна доза 10 mg не се наблюдават клинично значими взаимодействия. Едновременната употреба на циталопрам и селегилин (в дози надвишаващи 10 mg дневно) е противопоказана (вж. точка 4.3).

##### *Серотонинергични лекарствени вещества*

###### *Литий и триптофан*

Не са установени фармакодинамични взаимодействия при клинични изпитвания с едновременно приложение на циталопрам и литий. Съществуват обаче съобщения за потенциране на ефектите, когато SSRI се прилагат едновременно с литий или триптофан, поради което едновременното приложение на циталопрам с тези продукти трябва да става с повишено внимание. Рутинното проследяване на концентрациите на литий трябва да продължи, както обикновено.

Едновременното прилагане със серотонинергични лекарствени вещества (напр. трамадол, бупренорфин и суматриптан), може да доведе до повишаване на 5-HT свързаните ефекти. Докато не бъде налична по-нататъшна информация, едновременното приложение на циталопрам и 5-HT агонисти, като суматриптан и други триптани не се препоръчва (вж. точка 4.4).

##### *Жълт кантарион*

Възможно е да се наблюдават фармакодинамични взаимодействия между SSRIs и растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), което води до повишена честота на нежеланите лекарствени реакции (вж. точка 4.4). Фармакокинетичните взаимодействия не са проучени.

##### *Хеморагии*

Внимание е необходимо при пациенти, които се лекуват едновременно с антикоагуланти и продукти, които повлияват функцията на тромбоцитите, като нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС), ацетилсалицилова киселина, дипиридамомл и тиклопидин или други лекарства (напр. атипични антипсихотици, фенотиазини, трициклични антидепресанти), които могат да повишат риска от хеморагии (вж. точка 4.4).

##### *ЕКТ (електроконвулсивна терапия)*

Не са провеждани клинични изпитвания за установяване на рисковете или ползите от комбинираната употреба на циталопрам и електро-конвулсивна терапия (ЕКТ) (вж. точка 4.4).

##### *Алкохол*

Не са установени клинично значими фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия между циталопрам и алкохол. Въпреки това, комбинацията между циталопрам и алкохол не се препоръчва.

##### *Лекарствени вещества, предизвикващи QT удължаване или хипокалиемия/хипомагнезиемия*

Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба на лекарствени продукти, предизвикващи хипокалиемия/хипомагнезиемия, тъй като тези състояния повишават риска от малигнени аритмии (вж. точка 4.4).





### *Лекарствени вещества, понижаващи прага на поява на гърчове*

SSRIs могат да понижат гърчовия праг. Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на циталопрам с други лекарствени продукти, които могат да понижат прага за поява на гърчове, като антидепресанти (трициклични, SSRIs), невролептици (бутирофенони, тиоксантини), мефлокин, бупропион и трамадол).

### Фармакокинетични взаимодействия

Биотрансформацията на циталопрам до деметилциталопрам е опосредствана от някои изоензими на цитохром P450-свързаната ензимна система, като CYP2C19 (~38%), CYP3A4 (~31%) и CYP2D6 (~31%). Фактът, че циталопрам се метаболизира от повече от един CYP означава, че потискането на неговата биотрансформация е малко вероятно, тъй като потискането на един изоензим може да се компенсира от друг. Поради това в клиничната практика едновременното приложение на циталопрам с други лекарствени продукти е малко вероятно да предизвика фармакокинетични лекарствени взаимодействия.

### Храна

Няма съобщения за повлияване на абсорбцията или на други фармакокинетични показатели на циталопрам от приема на храна.

### Влияние на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на циталопрам

Едновременно приемане с кетоконазол (мощен CYP3A4 инхибитор) не променя фармакокинетичните параметри на циталопрам.

Фармакокинетично проучване за взаимодействие между литий и циталопрам не показва фармакокинетични взаимодействия (вж. също по-нагоре).

### Циметидин

Известният ензимен инхибитор циметидин (мощен инхибитор на CYP2D6, 3A4 и 1A2) повишава умерено средните стационарни плазмени концентрации на циталопрам. Поради това, при едновременно приложение на циталопрам с циметидин се изисква повишено внимание. Възможно е да се наложи коригиране на дозата.

### CYP2C19 инхибитори

Едновременното приложение на есциталопрам (активния енантиомер на циталопрам) с омепразол 30 mg еднократно дневно (CYP2C19 инхибитор) предизвиква умерено (около 50%) повишаване на плазмените концентрации на есциталопрам. Поради това е необходимо повишено внимание при едновременното приложение на циталопрам с CYP2C19 инхибитори (напр. омепразол, езомепразол, флуконазол, флувоксамин, лансопразол, тиклопидин) или циметидин. Корекция на дозата може да е необходима, предвид мониторинга на нежеланите реакции при едновременна употреба (вж. точка 4.4).

### Метопролол

Препоръчва се повишено внимание, когато циталопрам се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се метаболизират главно от този ензим и имат тесен терапевтичен индекс, напр. флекаинид, пропафенон и метопролол (когато се използва при сърдечна недостатъчност), или някои действащи на ЦНС лекарствени продукти, които се метаболизират главно от CYP2D6, напр. антидепресанти като дезипрамин, кломипрамин и нортриптилин или антипсихотици като рисперидон, тиоридазин и халоперидол. Възможно е да се наложи корекция в дозата. Едновременното приложение с метопролол води до двукратно увеличение на плазмените концентрации на метопролол, но ефектът на метопролол върху артериалното налягане и сърдечния ритъм не се повишава статистически значимо.





#### Ефекти на циталопрам върху други лекарствени вещества

Във фармакокинетично/фармакодинамично проучване за лекарствени взаимодействия при едновременно приложение на циталопрам и метопролол (субстрат на CYP2D6) се наблюдава двукратно увеличение на плазмените концентрации на метопролол, но не се наблюдават клинично значими ефекти върху артериалното налягане и сърдечната честота при здрави доброволци.

Циталопрам и деметилциталопрам са незначителни инхибитори на CYP2C9, CYP2E1 и CYP3A4 и само слаби инхибитори на CYP1A2, CYP2C19 и CYP2D6 в сравнение с други SSRI продукти, за които е установено, че са силни инхибитори.

#### Левомепромазин, дигоксин, карбамазепин

Не са установени или са установени незначителни промени във фармакокинетиката без клинично значение при едновременното приложение на циталопрам с CYP1A2 субстрати (клозапин и теофилин), CYP2C9 субстрати (варфарин), CYP2C19 субстрати (имипрамин и мефенитоин), CYP2D6 субстрати (спартеин, имипрамин, амитриптилин, рисперидон) и CYP3A4 субстрати (варфарин, карбамазепин и неговият метаболит карбамазепин епоксид и триазолам).

Не са установени фармакокинетични взаимодействия между циталопрам и левомепромазин или дигоксин (което показва, че циталопрам нито индуцира, нито инхибира Р-гликопротеина).

#### Дезипрамин, имипрамин

Във фармакокинетично проучване не се установява ефект върху концентрациите на циталопрам и имипрамин, въпреки че стойностите на дезипрамин, основния метаболит на имипрамин се повишават. При комбинираното приложение на дезипрамин с циталопрам се наблюдават повишени плазмени концентрации на дезипрамин. Възможно е да възникне необходимост от понижаване на дозата на дезипрамин.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Публикувани данни при бременни жени (повече от 2 500 открити резултати) не показват наличие на малформативна фето/неонатална токсичност. Въпреки това циталопрам не трябва да се използва по време на бременност, освен при категорична необходимост и само след внимателна преценка на съотношението полза/риск.

Новородените, чиито майки приемат циталопрам по време на късните етапи на бременността, особено през третия триместър, трябва да бъдат проследявани. Внезапно прекратяване на терапията трябва да се избягва по време на бременност.

При новородени, чиито майки са приемали SSRI/SNRI продукти по време на късните етапи на бременността е възможно да се наблюдават следните симптоми: респираторен дистрес, цианоза, апнея, гърчове, нестабилна температура, затруднения при хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, нервност, раздразнителност, летаргия, постоянен плач, сомнолентност и затруднено заспиване. Тези симптоми могат да се дължат, както на серотонинергични ефекти, така и на симптоми на отнемане. В голяма част от случаите тези усложнения се наблюдават непосредствено или в първите часове (<24 часа) след раждането.

Епидемиологични проучвания показват, че прилагането на SSRIs по време на бременност, особено при напреднала бременност може да повиши риска от поява на персистираща белодробна хипертония при новороденото. Наблюдаваният риск е приблизително в случая за 1 000 бременности. В общата популация се наблюдават 1 до 2 случая на 1 000 бременности.





Обсервационните данни показват повишен риск (по-малко от 2 пъти) от послеродово кръвотечение след експозиция на SSRI/SNRI в рамките на последния месец преди раждането (вж. точки 4.4 и 4.8).

#### Кърмене

Циталопрам се екскретира в майчиното мляко. Счита се, че кърмачето може да приеме приблизително 5% от приетата дневна доза от майката (в mg/kg). Ефекти върху кърмачето не са установени или са били слабо изразени. Наличната информация не е достатъчна за да се оцени рискът за детето. Препоръчва се повишено внимание.

#### Фертилитет

Данни от проучвания върху животни показват, че циталопрам може да окаже влияние върху качеството на спермата (вж. точка 5.3). Доклади от случаи при хора с някои SSRIs показват, че ефектът върху качеството на спермата е обратим. До сега не е наблюдавано влияние върху фертилитета при хора.

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

Циталопрам има минимално или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Психоактивните лекарствени продукти могат да намалят способността за вземане на решение и реакции при критични ситуации. Пациентите трябва да бъдат информирани за тези ефекти и да бъдат предупредени, че способността им да шофират или да управляват машини може да бъде повлияна.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани с циталопрам обикновено са леки и преходни. Те са най-чести през първите една или две седмици от лечението и обикновено впоследствие отслабват. Нежеланите реакции са представени съгласно предпочитаната терминология по MedDRA.

За следните реакции е установена дозозависим ефект: повишено изпотяване, сухота в устата, безсъние, сомнолентност, диария, гадене и умора.

Таблицата показва процента на нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на SSRI и/или циталопрам, който се наблюдава при  $\geq 1\%$  от пациентите в двойно-слепи плацебо контролирани проучвания или в постмаркетинговия период. Честотите са дефинирани като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $\leq 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани лекарствени реакции</b>
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	С неизвестна честота	Тромбоцитопения
<i>Нарушения на имунната система</i>	С неизвестна честота	Свръхчувствителност, анафилактични реакции
<i>Нарушения на ендокринната система</i>	С неизвестна честота	Неадекватна секреция на антидиуретичен хормон, хиперпролактинемия





<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Чести	Намален апетит, намаляване на телесното тегло
	Нечести	Повишен апетит, повишаване на телесното тегло
	Редки	Хипонатриемия
	С неизвестна честота	Хипокалиемия
<i>Психични нарушения</i>	Чести	Възбуда, понижено либидо, тревожност, нервност, състояние на обърканост, абнормен оргазъм (при жени), абнормни сънища, апатия
	Нечести	Агресивност, деперсонализация, халюцинации, мания, еуфория
	С неизвестна честота	Панически пристъпи, бруксизъм, безпокойство, суицидна идеация, суицидно поведение*
<i>Нарушения на нервната система</i>	Много чести	Сомнолентност, безсъние, главоболие
	Чести	Тремор, парестезии, замайване, нарушено внимание
	Нечести	Синкоп
	Редки	Гърчове (тип „гранд мал“), дискинезия, нарушения във вкуса
	С неизвестна честота	Конвулсии, серототинов синдром, екстрапирамидни нарушения, акатизия, двигателни нарушения
<i>Нарушения на очите</i>	Нечести	Мидриаза (което може да е причина за развитието на закритоъгълна глаукома)
	С неизвестна честота	Зрителни смущения
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	Чести	Шум в ушите
<i>Сърдечни нарушения</i>	Нечести	Брадикардия, тахикардия
	Неизвестна честота	Удължаване на QT-интервала на ЕКГ, камерни тахикардии, включително и torsade de pointes
<i>Съдови нарушения</i>	Редки	Хеморагии, ортостатична хипотония
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Чести	Прозяване
	Редки	Кашлица
	С неизвестна честота	Епистаксис
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Много чести	Сухота в устата, гадене
	Чести	Диария, повръщане, запек, диспепсия, абдоминална болка, газове, засилена саливация
	Неизвестна честота	Гастроинтестинално кървене (вкл. ректално кървене)
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	Редки	Хепатит
	С неизвестна честота	Промени в чернодробните функционални тестове
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Много чести	Повишено изпотяване
	Чести	Пруритус
	Нечести	Уртикария, алоpecia, обрив, пурпура, реакции на фоточувствителност





	С неизвестна честота	Екхимоза, ангиоедем
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителна-та тъкан</i>	Чести	Миалгия, артралгия
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Нечести	Ретенция на урината
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	Чести	Импотентност, нарушение в еякулацията, невъзможност за еякулация
	Нечести	Жени: Менорагия
	Неизвестна честота	Жени: Метрорагия, послеродово кръвотечение**; Мъже: Приапизъм, галакторея
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Чести	Умора, пирексия
	Нечести	Едем

Брой пациенти: циталопрам/плацебо = 1346/545

\*Случаи на суицидни идеация и суицидно поведение са били докладвани в хода на лечение с циталопрам или скоро след преустановяване на лечението (вж. точка 4.4).

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

#### Костни фрактури

Епидемиологични проучвания, включващи главно пациенти на възраст на 50 години и повече, показват повишен риск от костни фрактури при пациенти приемащи SSRIs и трициклични антидепресанти. Механизмът предизвикващ този повишен риск не е известен.

#### Удължаване на QT интервала

По време на постмаркетинговия период са наблюдавани случаи на удължен QT интервал и камерни аритмии, включително и torsade de pointes предимно при пациенти от женски пол, с хипокалиемия или с предшестващо удължаване на QT интервала или други сърдечни заболявания (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 и 5.1).

#### Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението с SSRI

Преустановяване приема на циталопрам (особено при рязко прекъсване), често води до симптоми на отнемане. Замайване, сетивни нарушения (включително парестезия), нарушения в съня (включително безсъние и напрегнати сънища), тревожност или безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор, конфузия, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и визуални нарушения са най-често докладваните реакции. Най-общо тези реакции са слаби до умерени и самоограничаващи се, въпреки че при някои пациенти те могат да бъдат тежки и/или протрахириани. Когато вече не е необходимо лечение с циталопрам се препоръчва преустановяването на приема да става чрез постепенно понижаване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев”, № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

##### Токсичност

Няма изчерпателни клинични данни за предозиране с циталопрам, като в повечето случаи предозирането е едновременно с други лекарства и/или алкохол. Има съобщения за случаи с





фатален край при самостоятелна употреба на циталопрам, но в болшинството от случаите на фатален изход е имало предозирание с придружаващи лекарства.

### Симптоми

Наблюдавани са следните симптоми при предозирание с циталопрам: конвулсии, тахикардия, сомнолентност, удължаване на QT интервала, кома, повръщане, тремор, хипотензия, сърдечен арест, гадене, серотонинов синдром, възбуда, брадикардия, замаяност, бедрен блок, удължаване на QRS, хипертония, мидриаза, torsade des pointes, ступор, потене, цианоза, хипервентилация и предсърдна и камерна аритмия.

### Лечение

Не е известен специфичен антидот на циталопрам. Лечението е симптоматично и поддържащо. Необходимо е да се приложат активен въглен, осмотично действащи слабители средства (напр. натриев сулфат) и да се евакуира стомашното съдържимо. При нарушено съзнание, пациентът трябва да се интубира. Препоръчва се мониториране на ЕКГ и на виталните показатели.

При предозирание на пациенти със застойна сърдечна недостатъчност/брадиаритмии, при пациенти на едновременно лечение с лекарства, които удължават QT интервала или на пациенти с нарушен метаболизъм, напр. чернодробно нарушение се препоръчва ЕКГ мониториране.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антидепресанти, селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина, АТС код N06AB04

Циталопрам е бицикличен изобензофуранов дериват, ефективен срещу депресии и страхови състояния.

### Механизъм на действие

Биохимични и поведенчески проучвания показват, че циталопрам е антидепресант с мощна и селективна инхибиторна активност по отношение на обратното поемане на 5-хидрокситриптамин (5-НТ, серотонин) в мозъка. В резултат на дългосрочно лечение с циталопрам не се развива толеранс по отношение на инхибирането на обратното поемане на серотонина.

Циталопрам е високо селективен инхибитор на обратно захващане на серотонина, без или с минимален ефект върху обратното поемане на норадреналин, допамин и ГАМК. Циталопрам не проявява или има много слаб афинитет към серия от рецептори включващи 5-НТ<sub>1A</sub>, 5-НТ<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> рецепторите, алфа<sub>1</sub> -, алфа<sub>2</sub> -, бета-адренорецепторите, хистаминовите Н<sub>1</sub>, мускариновите холинергични, бензодиазепиновите и опиатните рецептори.

Основните метаболити на циталопрам също са селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRI), въпреки че тяхната мощност и коефициент на селективност са по-слаби от тези на циталопрам. Метаболитите не допринасят за цялостния антидепресивен ефект.

### Фармакодинамични ефекти

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

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





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

В проучване с еднократно дозиране при доброволци циталопрам не предизвиква намаляване на саливацията, както и в нито едно от проучванията със здрави доброволци циталопрам не е довел до значителни промени в кардиоваскуларните параметри. Циталопрам няма ефект върху серумните нива на растежния хормон.

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано ЕКГ проучване при здрави доброволци промяната на QTc (Fridericia-correction) е 7,5 (90% CI 5,9 – 9,1) msec след прилагане на дневна доза от 20 mg и 16,7 (90% CI 15,0 – 18,4) msec при прилагане на дневна доза от 60 mg (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорален прием циталопрам се абсорбира бързо: максимална плазмена концентрация се достига средно след 3 h. Абсорбцията не зависи от консумацията на храна. Бионаличността след перорален прием е около 80%.

### Разпределение

Обемът на разпределение е 12-17 l/kg. Свързването с плазмените протеини е под 80% за циталопрам и основните му метаболити.

### Биотрансформация

Циталопрам се метаболизира до няколко активни метаболита (деметилциталопрам, дидеметилциталопрам, циталопрам-N-оксид) и до един неактивен дезаминиран дериват на пропионовата киселина. Непромененият циталопрам е доминиращото съединение в плазмата. Концентрацията на деметилциталопрам и дидеметилциталопрам са обикновено 30-50% и 5-10% съответно от концентрациите на циталопрам. Биотрансформацията на циталопрам до деметилциталопрам се медуира от CYP2C19 (~ 38%), CYP3A4 (~31%) и CYP2D6 (~ 31%).

### Елиминиране

Плазменият полуживот е около 1½ дни. След системна администрация, плазменият клирънс е около 0,3-0,4 l/min, а след орално приложение е около 0,4 l/min.

Циталопрам се елиминира главно през черния дроб (85%), но също частично и през бъбреците (15%). От приетото количество циталопрам, 12-23% се елиминира непроменен в урината. Черндробният клирънс е около 0,3 l/min, а бъбречният клирънс е 0,05-0,08 l/min.

### Линейност

Кинетиката е линейна. Установена е линейност между равновесните плазмени нива и приложената доза. Равновесни концентрации се достигат след 1-2 седмици. Средни концентрации от 300 pmol/l (165-405 pmol/l) се достигат при дневна доза от 40 mg. Няма ясна връзка между плазмените нива на циталопрам и терапевтичния отговор или нежеланите ефекти.

### *Фармакокинетика при специфични групи пациенти*

#### *Пациенти в старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст се наблюдава удължен полуживот (1,5-3,75 дни) и намалени стойности на клирънса (0,08-0,3 l/min), поради намалена интензивност на метаболизма. Стабилните плазмени концентрации са два пъти по-високи при пациенти в напреднала възраст спрямо тези при пациенти в млада възраст при провеждане на лечение с еднаква доза.





#### *Пациенти с намалена чернодробна функция*

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

#### *Пациенти с намалена бъбречна функция*

Циталопрам се елиминира по-бавно при пациенти с леко до умерено намалена бъбречна функция, без значително повлияване на фармакокинетиката му. Няма налични данни за лечение на пациенти с тежка степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <20 ml/min).

#### *Полиморфизъм*

Проучвания *in vivo* показват, че метаболизмът на циталопрам не проявява клинично значим полиморфизъм по отношение на спартеин/дебризоквиновото оксидиране (CYP2D6). При CYP2C19, като предпазна марка, трябва да се обмисли първоначалната доза от 10 mg за пациенти, за които се знае, че са слаби метаболизатори (вж. точка 4.2)

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

#### Остра токсичност

Циталопрам има ниска остра токсичност.

#### Хронична токсичност

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

#### Репродуктивна токсичност

Основавайки се на данните от лабораторни изследвания за репродуктивна токсичност (сегмент I, II, III) върху животни, няма причини за специални съображения при използването му при жени във фертилна възраст. Циталопрам преминава в майчиното мляко в малки количества.

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

Данни от проучвания върху животни показват, че циталопрам редуцира индекса на фертилитета и индекса на забременяване, намалява количеството на имплантиране и абнормната сперма в експозиция, която надвишава обичайната при хора.

#### Мутагенен и канцерогенен потенциал

Циталопрам не притежава мутагенен и канцерогенен потенциал.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### *Състав на таблетката*

Микрокристална целулоза

Манитол

Магнезиев стеарат

Колоиден безводен силициев диоксид





*Състав на таблетното покритие*

Хипромелоза

Макрогол 6000

Титанов диоксид (E171)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

4 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

По 10 филмирани таблетки в блистер, по 3 блистера в кутия.

По 14 филмирани таблетки в блистер, по 2 блистера в кутия.

**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фарма ЕАД

ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София

България

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. № 20030535

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

Дата на първо разрешаване: 25.07.2003 г.

Дата на последно подновяване: 13.11.2008 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

