

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cipramil 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Cipramil 20 mg: Iga tablett sisaldab 20 mg tsitalopraami (24,98 mg tsitalopraamvesinikbromiidina).

INN. *Citalopramum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

20 mg: ovaalsed, valged, poolitusjoonega õhukese polümeerikattega tabletid suurusega 8mm x 5,5mm, millel on markeering "C" ja "N".

20 mg tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Depressioon.

Paanikahäire agorafobiaga või ilma.

Obsessiiv-kompulsiivne häire.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

*Depressioon*

Täiskasvanud

Tsitalopraami manustatakse ühekordse suukaudse annusena 20 mg ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi ravile reageerimisest võib annust suurendada maksimaalselt 40 mg-ni ööpäevas.

Ravi kestus:

Antidepressiivne toime avaldub enamasti 2...4 nädala pärast. Depressiooni ravi on sümptomaatiline ja seda tuleb jätkata piisavalt kaua (tavaliselt kuni 6 kuud pärast seisundi paranemist), et hoida ära haiguse taasteke. Korduva (unipolaarse) depressiooniga patsientidel võib säilitusravi vaja olla jätkata mitu aastat, et ära hoida uusi episoodide.

*Paanikahäire.*

Täiskasvanud

Algannus on 10 mg, mida 1 nädala möödudes suurendatakse 20 mg-ni ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi ravile reageerimisest võib olla vajalik annuse suurendamine, maksimaalselt 40 mg-ni ööpäevas.

Ravi kestus:

*Tsitalopraami maksimaalne toime paanikahäire ravis saavutatakse u 3 kuud pärast ravi alustamist ning see püsib ravi jätkudes.*

*Obsessiiv-kompulsivne häire.*

Täiskasvanud

Algannus on 20 mg ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi ravile reageerimisest võib annust suurendada maksimaalselt kuni 40 mg-ni ööpäevas.

Ravi kestus:

Obsessiiv-kompulsivse häire ravis avaldub toime 2...4 nädala pärast ning tugevneb ravi jätkudes.

Eakad patsiendid (>65 eluaasta).

Eakate patsientide annust on vajalik vähendada pooleni algannusest, s.o. 10-20mg ööpäevas. Soovituslik maksimum annus eakatele on 20mg ööpäevas.

Lapsed ja noorukid (<18 eluaasta).

Tsitalopraami ei tohi kasutada laste ja alla 18aastaste noorukite ravis, vt lõik 4.4.

Neerufunktsiooni häire.

Kerge ja keskmise raskusega neerupuudulikkuse korral ei pea annust korrigeerima. Ettevaatlikud peavad olema raske neerupuudulikkusega patsiendid(kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml/min, vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni häire.

Kerge ja keskmise maksafunktsiooni häirega patsientidel on soovituslik algannus 10mg ööpäevas kahel esimesel ravinädalal. Vastavalt individuaalsele ravimile reageerimisele võib annust suurendada maksimaalselt kuni 20mg ööpäevas. Ettevaatus ja eriti hoolikas annuse titreerimine on soovituslik raske maksafunktsioonihäirega patsientidel (vt lõik 5.2)

Nn aeglased metaboliseerijad.

Patsientidele, kes on teadaolevalt madala CYP2C19 aktiivsusega ehk nn aeglased metaboliseerijad, on soovitatav algannus 10 mg ööpäevas esimesel kahel ravinädalal. Sõltuvalt patsiendi ravile reageerimisest võib annust maksimaalselt suurendada 20 mg-ni ööpäevas (vt lõik 5.2).

*Ravi lõpetamisel ilmnevad ärajätunähud.*

Vältida tuleb ravi järsku lõpetamist. Tsitalopraamravi tuleb lõpetada annust järk-järgult 1...2 nädala jooksul vähendades, et ära hoida võimalike ärajätunähtude teke (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt ilmnevad talumatud sümptomid, võib kaaluda ravi jätkamist eelnevalt kasutatud annusega. Seejärel võib arst jätkata annuse vähendamist, kui see peab toimuma aeglasemalt.

Manustamisviis

Tsitalopraami tablette manustatakse üks kord ööpäevas.

Tablette võib manustada igal kellaajal, sõltumata söögiaegadest.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

MAOId (monoamiini oksüdaasi inhibiitorid)

Tsitalopraami ei tohi kasutada kombinatsioonis MAO inhibiitoritega (sh selegiliiniga) annuses üle 10 mg ööpäevas. Ravi tsitalopraamiga ei või alustada kuni 14 päeva pärast pöördumatute MAO inhibiitorite ärajätmist või aja jooksul, mis on ette nähtud pöörduvate MAO Inhibiitorite (RIMA) ärajätmisel vastavalt RIMA annustamise tekstile. Ravi MAO inhibiitoritega ei või alustada 7 päeva pärast tsitalopraamravi lõppu (vt lõik 4.5).

Tsitalopraamravi kombinatsioonis linesoliidiga on vastunäidustatud juhul, kui puuduvad võimalused vererõhu põhjalikuks jälgimiseks ja monotooringuks (vt lõik 4.5).

Tsitalopraam on vastunäidustatud patsientidel, kellel on teadaolev QT-intervalli pikenemine või kaasasündinud pika QT-aja sündroom.

Tsitalopraami kasutamine koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, on vastunäidustatud (vt. lõik 4.5).

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Eakate ning neeru- ja maksafunktsiooni häirega patsientide ravi, vt lõik 4.2.

##### Kasutamine lastel ja alla 18aastastel noorukitel

Cipramil'i ei tohi kasutada laste ja alla 18aastaste noorukite ravimisel. Kliinilistes katsetes esines antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel platseebogrupid võrreldes rohkem suitsiidikäitumist (enesetapukatseid ja suitsiidimõtteid) ja vaenulikkust (peamiselt vägivaldsust, vastanduvat käitumist ja viha). Kui kliiniline seisund siiski nõuab ravi alustamist, tuleb patsienti suitsidaalse käitumise sümptomite tekke osas hoolikalt jälgida. Lisaks ei ole küllaldaselt ohutusala teavet ravimi kasutamise pikaajalise mõju kohta laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ja kognitiivsele ning käitumuslikule arengule.

##### Paradoksaalne ärevus

Mõnedel paanikahäirega patsientidel on antidepressantravi alguses tekkinud ärevuse sümptomite süvenemine. Selline paradoksaalne reaktsioon taandub tavaliselt esimese 2 ravinädala jooksul. Paradoksaalse anksiogeense toime avaldumise tõenäosuse vähendamiseks soovitatakse ravi alustada väikeste annustega (vt lõik 4.2).

##### Hüponatreemia

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite kasutamisel on harva kirjeldatud hüponatreemiat, mis on arvatavasti tingitud antidiureetilise hormooni ebapiisavast sekretsioonist ja mis taandub ravi lõppemisega. Kõrgema riskiganäivad olevat eakad naispatsiendid.

##### Suitsiidioht/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine

Depressioon on seotud suitsiidimõtete, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud ohuga, mis püsib kuni remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmuda esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumis suitsiidioht suurened.

Suitsiididega seotud juhtude suurenenud risk võib olla seotud ka muude psüühikahäiretega, mille raviks tsitalopraami kasutatakse. Lisaks võivad need haigused esineda depressiooniga samaaegselt. Seetõttu tuleb muude psüühikahäiretega patsientide ravimisel rakendada samu ettevaatusabinõusid nagu depressiooniga patsientide ravimisel.

Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esinevad suitsiidimõtted enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõteteks või –katseteks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platseebo-kontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste patsientide suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga

Ravikuuriga peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide, põhjalik järelvalve, seda eriti ravi alguses ja annuse muutmise järel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise halvenemise (kaasa arvatud uute sümptomite teke), suitsiidimõtete/suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda sellistel juhtudel kohe arsti poole.

##### Akatiisia/psühhomotoorne rahutus

Selektiivsete serotoniini/noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite kasutamist on seostatud akatiisia tekkega, mida iseloomustab subjektiivselt ebameeldiv või häiriv rahutus ja vajadus sageli liigutada, millega kaasneb võimetus rahulikult istuda või seista. See tekib suurema tõenäosusega esimesel paaril ravinädalal. Nende sümptomitega patsientidel võib annuse suurendamine olla kahjulik.

#### Maania

Maniakaal-depressiivse psühhooisiga patsientidel võib toimuda nihe maniakaalse faasi suunas; mania sümptomite tekkimisel tuleb tsitalopraam ära jätta.

#### Krambid

Antidepressantide kasutamisel on potentsiaalne risk krampide tekkeks. Tsitalopraamravi tuleb katkestada kõigil patsientidel, kel tekkivad krambid. Ebastabiilse epilepsiaga patsientidel tuleks vältida tsitalopraam-ravi ja hoolikalt jälgida neid patsiente, kelle epilepsia on kontrolli all. Tsitalopraam-ravi tuleb katkestada, kui krambihood sagenevad

#### Diabeet

Diabeetikutel võib ravi SSRIGa muuta veresuhkru tasakaalu. Insuliini ja/või suukaudse hüpoplükeemiku raviannus võib vajada korrigeerimist).

#### Serotoniinisündroom

Serotoniinisündroomi on harvadel juhtudel kirjeldatud patsientidel, kes kasutavad selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid. Selle sündroomi kujunemisele võib viidata järgmiste sümptomite koosesinemine: agiteeritus, treemor, müokloonus ja hüpertermia. Tsitalopraamravi tuleb koheselt lõpetada ja alustada sümptomaatilist ravi

#### Serotoniinergilised ravimid

Tsitalopraami ei tohi kasutada koos serotoniinergilise toimega ravimitega, nagu sumatriptaan või teised triptaanid, tramadool, oksitriptaan ja trüptofaan.

#### Hemorraagia

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite kasutamisel on kirjeldatud verevalumite aja ja/või ebanormaalsete veritsuste nagu näiteks naha verevalumite, günekoloogiliste, gastrointestinaalsete veritsuste ja teiste naha või limaskestast veritsuste teket (vt lõik 4.8). Neid ravimeid kasutavate patsientide puhul peab olema ettevaatlik, eriti kui nad kasutavad samaaegselt teadaolevalt trombotsüütide funktsiooni mõjutavaid toimeaineid või teisi toimeaineid, mis võivad suurendada veritsuste tekke riski, samuti patsientide puhul, kel on olnud verejooksudega haigusi (vt lõik 4.5).

#### Elektrokrampravi

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite ja elektrokrampravi samaaegse kasutamise kliiniline kogemus on vähene, mistõttu tuleb olla ettevaatlik.

#### Naistepunaürt

Tsitalopraami ja naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate ravimtaimepreparaatide kooskasutamisel võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus (vt lõik 4.5). Seepärast ei tohi tsitalopraami ja naistepunaürti koos kasutada (vt lõik 4.5)

#### Ravi lõpetamisel ilmnevad ärajätunähud

Ravi lõpetamise järgselt esineb sageli ärajätunähtusid, eriti kui ravi lõpetatakse järsku (vt lõik 4.8). Haiguse kordumise vältimise kliinilises uuringus tsitalopraamiga esines kõrvaltoimeid 40% aktiivse ravi lõpetanud patsientidest ja 20% tsitalopraamravi jätkanud patsientidest.

Ärajätunähtude risk võib sõltuda mitmetest teguritest, sealhulgas ravi kestusest, annusest ja annuse vähendamise kiirusest. Kõige sagedamini kirjeldatud reaktsioonideks on peeringlus, tundeäired (sh paresteesia), unehäired (sh unetus ja elavad unenäod), agiteeritus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor, segasus, higistamine, peavalu, kõhulahtisus, südamepekslemine, emotsionaalne ebastabiilsus, ärritatus ja nägemishäired. Need sümptomid on üldised kerged kuni mõõdukad, ent mõnedel patsientidel võivad need olla tugevalt väljendunud.

Need sümptomid tekivad tavaliselt esimese paari päeva jooksul pärast ravi lõpetamist, kuid neid on väga harva kirjeldatud patsientidel, kes on jätnud kogemata annuse võtmata. Need sümptomid on tavaliselt iselimeeruvad ja taanduvad enamasti 2 nädala jooksul, kuigi osadel inimestel võivad need kesta kauem (2...3 kuud või kauem). Seetõttu tuleb tsitalopraamravi lõpetada annust järk-järgult mitme nädala või kuu jooksul vähendades, lähtudes patsiendi vajadustest (vt lõik 4.2).

#### Psühhoos

Depressiivsete episoodidega psühhootiliste patsientide ravi võib suurendada psühhootiliste sümptomite teket.

#### QT-intervalli pikenemine

Tsitalopraamil on leitud annusest sõltuv toime QT-intervalli pikenemisele. Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud QT-intervalli pikenemisest ja ventrikulaarsest arütmia, sh *Torsade de pointes* valdavalt naispatsientidel, hüpokaleemiaga või eelnevalt eksisteerinud QT-intervalli pikenemisega või teiste südamehaigustega patsientidel (vt lõike 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 ja 5.1).

Ettevaatus on vajalik patsientidel, kellel on oluline bradükardia; või hiljutise müokardiinfarkti või kompenseerimata südamerikkega patsientidel.

Elektrolüütide häired nagu hüpokaleemia ja hüpomagneseemia suurendavad pahaloomuliste arütmiate tekke ohtu ja peavad enne tsitalopraamiga ravi alustamist olema korrigeeritud.

Enne ravi alustamist tuleks kaaluda EKG uuringu tegemist, kui ravitakse stabiilseid südamehaigusega patsiente.

Kui tsitalopraamiga ravi ajal ilmnevad arütmia nähud, siis tuleb ravi lõpetada ja teha EKG.

#### Suletud nurga glaukoom

SSRI-del, kaasa arvatud tsitalopraamil võib olla toime pupilli suurusele, põhjustades müdriaasi. Müdriaatilise toime tagajärjel võib kitseneda silmanurk, põhjustades silmasisese rõhu tõusu ja suletud nurga glaukoomi, eriti vastava eelsoodumusega patsientidel. Seetõttu peab tsitalopraami kasutama ettevaatlikult suletud nurga glaukoomi või glaukoomi anamneesiga patsientidel.

#### Abiained

Tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Farmakodünaamilised koostoimed

Farmakodünaamilisel tasandil on dokumenteeritud serotoniinisündroomi juhtusid tsitalopraami ning moklobemiidi ja buspirooni koosmanustamisel.

#### Koosmanustamine vastunäidustatud

##### *MAO Inhibiitorid*

Tsitalopraami ja MAO Inhibiitorite koos kasutamine võib viia tõsiste kõrvaltoimete tekkeni, muuhulgas serotoniinisündroomi tekkele (vt. lõik 4.3).

Tõsiseid kõrvaltoimeid ja isegi letaalse lõppega reaktsioone on raporteeritud patsientidel, kes on saanud SSRI ravi kombinatsioonis MAO Inhibiitoriga, hõlmates nii pöördumatut MAO Inhibiitorit selegiliini kui ka pöörduvat MAO Inhibiitorit linesoliidi ja moklobemiidi ja ka patsientidel, kes on hiljuti lõpetanud SSRI ravi ning alustanud MAO Inhibiitoriga

Mõnede juhtumite puhul esinevad sümptomid sarnanevad serotoniini sündroomile. MAO Inhibiitorite aktiivse toimeaine vahelise koostoime sümptomid on: hüpereemia, rigiidsus, müokloonus, autonoomne ebastabiilsus koos võimaliku kiire eluliste näitajate muutumisega, vaimse seisundi muutused, mis sisaldavad segasust, ärrituvust ja äärmuslikku agiteeritust, mis võib viia deliiriumi ja kooma tekkeni (vt lõik 4.3)

#### *QT - intervalli pikenemine*

Farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi uuringuid tsitalopraami ja teiste ravimite vahel, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, ei ole tehtud. Tsitalopraami ja teiste ravimite lisatoimet ei saa välistada. Seepärast on vastunäidustatud tsitalopraami manustamine koos ravimitega, mis pikendavad QT-intervalli, nagu IA ja III klassi antiarütmikumid, antipsühhootikumid (sh fentiasiini derivaadid, pimosiid, haloperidool), tritsüklilised antidepressandid, teatud antimikroobsed ained (nt sparfloksatsiin, moksifloksatsiin, erütromütsiin IV, pentamidiin, malaaria-vastased ravimid, eriti halofantriin), teatud antihistamiinikumid (astemisool, misolastiin) jt.

#### *Pimosiid*

Üksikannusena pimosiid 2mg manustamine isikutele, keda raviti 40mg päevas ratseemilise tsitalopraamiga 11 päeva vältel põhjustas pimosiidi AUC ja Cmax suurenemise, seda mitte pidevalt uuringu jooksul. Pimosiidi ja tsitalopraami koos manustades suurenes põhiliselt QTc intervall ligikaudu 10 msek. Kuna koostoimed ilmnesid juba pimosiidi madalatel annustel, siis on tsitalopraami ja pimosiidi koosmanustamine vastunäidustatud.

#### *Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid*

##### *Selegiliin (selektiivne MAO-B inhibiitor)*

Farmakokineetilise / farmakodünaamilise koostoime uuringus samaaegselt manustatud tsitalopraami (20 mg ööpäevas) ja selegiliiniga (10 mg ööpäevas) (selektiivne MAO-B inhibiitor) ei ilmnenud kliiniliselt olulisi koostoimeid. Samaaegne tsitalopraami ja selegiliini (üle 10mg ööpäevas) tarvitamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

##### *Serotoniinergilised ravimid*

###### *Liitium ja trüptofaan*

Tsitalopraami ja liitiumi koosmanustamise kliinilistes uuringutes ei ole farmakodünaamilisi koostoimeid täheldatud. Ent selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite manustamisel koos liitiumi või trüptofaaniga võib viimaste toime tugevneda; seetõttu peab nende ravimite samaaegsel kasutamisel olema ettevaatlik. Liitiumi taseme rutiinne jälgimine peab jätkuma.

Manustamine koos serotoniinergiliste ravimitega (nt tramadool, sumatriptaan) võib põhjustada 5-HT seotud toimete tugevnemist.

Kuni uue informatsiooni saabumiseni samaaegne tsitalopraami ja 5-HT agonistide nagu sumatriptaan ja teised triptaanid manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

###### *Naistepunaürt*

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite ja naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate ravimtaimepreparaatide kooskasutamisel võivad tekkida dünaamilised koostoimeid, mille tulemusena suureneb kõrvaltoimete esinemissagedus (vt lõik 4.4). Farmakokineetilisi koosmõjusid pole uuritud.

###### *Hemorraagia*

Need patsiendid peavad olema ettevaatlikud, kes kasutavad samaaegselt antikoagulante, ravimeid, mis mõjutavad trombotsüütide funktsiooni, nagu näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d), atsetüülsalitsüülhappe dipüridamool ja tiklopidiin või teised ravimid (nt atüüpilised antipsühhootikumid)), mis võivad suurendada verejooksu tekke riski (vt lõik 4.4).

###### *Elekterkrampravi*

Elekterkrampravi ja tsitalopraami samaaegse kasutamise riskide või kasu kohta ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud (vt lõik 4.4).

### *Alkohol*

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite kasutamine koos alkoholiga ei ole soovitatav. Tsitalopraami ja alkoholi vahel pole demonstreeritud ei farmakodünaamilisi ega farmakokineetilisi koostoimeid. Sellele vaatamata pole tsitalopraami kasutamine koos alkoholiga soovitatav.

### *Hüpokaleemiat/hüpomagneseemiat põhjustavad ravimid*

Ettevaatlik peab olema hüpokaleemiat/hüpomagneseemiat põhjustavate ravimite samaaegsel kasutamisel, sest nende seisundite korral suureneb maliigsete arütmiate tekkeoht (vt lõik 4.4).

### *Krambiläve alandavad ravimid*

SSRI-d võivad alandada krambi läve. Ettevaatlik tuleb olla samaaegsel ravimite tarvitamisel, mis omavad krambiläve alandavat toimet (s.h. antidepressandid (tritsüklilised, SSRI-d), neuroleptikumid (fenotiasiinid, tioksanteenid ja butürofenoonid), meflokuin, bupropioon ja tramadool)

## Farmakokineetilised koostoimed

Tsitalopraami biotransformatsioon demetüültsitalopraamiks toimub tsütokroom P450 isoensüümide CYP2C19 (u 38%), CYP3A4 (u 31%) ja CYP2D6 (u 31%) kaudu. Kuna tsitalopraam metaboliseerub enam kui ühe isoensüümi kaudu, on biotransformatsiooni inhibeerimine vähem tõenäoline, kuna ühe ensüümi inhibeerimine võib olla kompenseeritud teise poolt. Seetõttu on tsitalopraami manustamisel koos teiste ravimitega väga väike tõenäosus farmakokineetiliste koostoimete tekkeks.

### Toit

Tsitalopraami imendumine ja teised farmakokineetilised omadused ei ole teadaolevalt toidust mõjutatud.

### Teiste ravimite toime tsitalopraami farmakokineetikale

Ketokonasooli (tugev CYP3A4 inhibiitor) samaaegne manustamine ei muutnud tsitalopraami farmakokineetikat.

Liitiumi ja tsitalopraami farmakokineetilise koostoime uuringus ei ilmnenud farmakokineetilisi koostoimeid (vt üleval).

Tsimetidiin (tugev CYP2D6, 3A4 ja 1A2 inhibiitor) põhjustas tsitalopraami keskmise tasakaalukontsentratsiooni mõõdukat suurenemist. Ettevaatlik tuleb olla tsitalopraami manustamisel kombinatsioonis tsimetidiiniga. Annuse korrigeerimine võib olla vajalik.

### Tsitalopraami toime teistele ravimitele

Tsitalopraami ja metoprololi (CYP2D6 substraat) samaaegse manustamise farmakokineetilise / farmakodünaamilise koostoime uuring näitas metoprololi plasmakontsentratsiooni kahekordset suurenemist, samas puudus metoprololi vererõhule ja südame rütmile avaldatava toime statistiliselt oluline tugevnemine tervetel vabatahtlikel. Metoprololi ja tsitalopraami koos manustamisel tuleb olla ettevaatlik. Annuse kohandamine võib olla vajalik.

Tsitalopraam võib suurendada CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite (s.h. venlafaksiin, bupropioon, kodeiin, metoprolol, imipramiin ja suurem osa neuroleptikumide) plasmakontsentratsioone, seepärast võib olla vajalik seda tüüpi ravimite annuste korrigeerimine.

Tsitalopraam ja demetüültsitalopraam on tähtsusetud CYP2C9, CYP2E1 ja CYP3A4 inhibiitorid ning nõrgad CYP1A2, CYP2C19 ja CYP2D6 inhibiitorid võrreldes teiste selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega, millel on märkimisväärne inhibeeriv toime.

### Levomepromasiin, digoksiin, karbamasepiin

Ei täheldatud muutusi või täheldati väga minimaalseid kliiniliselt olulisi muutusi, kui tsitalopraami manustati koos CYP1A2 (klosapiin ja teofülliin), CYP2C9 (varfariin), CYP2C19 (imipramiin ja mefenütoiin), CYP2D6 (sparteiin, imipramiin, amitriptüliin, risperidoon) ja CYP3A4 (varfariin, karbamasepiin (ja tema metaboliit karbamasepiin epoksiid) ja triasolaam) substraatidega.

Tsitalopraami ja levomepromasiini või digoksiini vahel ei täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid (mis tähendab, et tsitalopraam ei indutseeri ega inhibeerib P-glükoproteiini).

#### *Desipramiin, imipramiin*

Farmakokineetilise uuringu käigus ei täheldatud mingit muutust tsitalopraami või imipramiini tasemetes, samuti desipramiini tasemes, esmase imipramiini metaboliidi tase oli tõusnud. Desipramiini kombineerimisel tsitalopraamiga on täheldatud desipramiini plasmakonsentratsiooni taseme tõusu. Desipramiini annuse vähendamine võib olla vajalik.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Publitseeritud andmed rasedate (rohkem kui 2500 kirjeldatud juhtu) kohta ei näita väärarengute loote/vastsündinu toksilisust. Sellele vaatamata ei ole tsitalopraami kasutamine raseduse ajal soovitatav juhul, kui pole selleks selget vajadust ja alles pärast hoolikat riski ja kasu kaalumist.

Kui tsitalopraamikasutamine jätkub raseduse teises pooles, eriti viimasel trimestril, tuleb vastsündinut jälgida. Raseduse ajal tuleb vältida ravi järsku katkestamist.

Pärast selektiivsete serotoniini/noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite kasutamist raseduse lõpuosas võivad vastsündinutel tekkida järgmised sümptomid: respiratoorne distress, tsüanoos, apnoe, krampid, ebastabiilne kehatemperatuur, imemisraskus, oksendamine, hüpoglükeemia, hüpertoonia, hüpotoonia, hüperrefleksia, treemor, närvilisus, ärrituvus, letargia, pidev nutt, somnolentsus ja unehäired. Need sümptomid võivad viidata nii serotoniinergilistele toimetele kui ärajätunähtudele. Enamikel juhtudel ilmnevad komplikatsioonid vahetult või varsti (<24 tundi) pärast sünnitust.

Epidemioloogiliste andmete põhjal võib väita, et SSRIde kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse hilises staadiumis, võib põhjustada vastsündinu püsivat kopsuarteri hüpertensiooni (PPHN). Täheldatud risk oli 5 juhtu 1000 raseduse kohta. Üldpopulatsioonis esineb 1-2 PPHNi juhtu 1000 raseduse kohta.

### Imetamine

Tsitalopraam eritub rinnapiima. Rinnapiimatoidul lapseni jõudev annus moodustab u 5% ema ööpäevasest annusest (mg/kg baasil). Imikutel ei ole või on täheldatud vaid minimaalseid toimeid. Ent olemasolevad andmed ei ole piisavad, et hinnata ohtu lapsele. Soovitatav on ettevaatus.

### Fertiilsus

Loomkatsete andmed näitavad, et tsitalopraam võib mõjutada sperma kvaliteeti (vt lõik 5.3). Mõnesid SSRIde tarvitavate inimeste raportitest on selgunud, et mõju spermale on olnud pöörduv. Mõju inimese viljakusele pole senini veel täheldatud.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Tsitalopraamil on vähene või keskmine mõju autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele. Psühhoaktiivsed ravimid võivad vähendada otsuste langetamise ja ohuolukordadele reageerimise võimet. Patsiente tuleb hoiatada nende toimete esinemisest ja sellest, et nende autojuhtimise ja masinatega töötamine võib olla mõjutatud.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Tsitalopraami kasutamisel täheldatavad kõrvaltoimed on enamasti kerged ja mööduvad. Kõrvaltoimeid esineb kõige sagedamini esimese ühe või kahe ravinädala jooksul, seejärel need tavaliselt taanduvad. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA eelistatud termineid kasutades.



Järgmiste kõrvaltoimete puhul avastati sõltuvus annusest: suurenenud higistamine, suukuivus, unetus, somnolentsus, kõhulahtisus, iiveldus ja väsimus.

Tabelis on toodud selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite ja/või tsitalopraamiga seotud kõrvaltoimed, mida täheldati  $\geq 1\%$  platseebokontrolliga topeltpimeuuringutes osalenud patsientidest või müügiletuleku järgsel perioodil. Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $\leq 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $\leq 1/1000$ ); väga harv ( $\leq 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Eelistatud termin</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired	Teadmata	Trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Ülitundlikkus, Anafülaktiline reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	Teadmata	ADH ebapiisav sekretsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu vähenemine, kehakaalu langus
	Aeg-ajalt	Söögiisu suurenemine, kehakaalu suurenemine
	Harv	Hüponatreemia
		Hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired	Sage	Agiteeritus, libiido langus, ärevus, närvilisus, segasusseisund, ebanormaalne orgasm (naistel), ebatavalised unenäod
	Aeg-ajalt	Agressiivsus, depersonalisatsioon, hallutsinatsioonid, mania
	Teadmata	Paanikahoog, bruksism, rahutus, suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine <sup>1</sup>
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu, somnolentsus, unetus
	Sage	Treemor, paresteesia, peapööritus, tähelepanuhäired
	Aeg-ajalt	Minestus
	Harv	<i>Grand mal</i> hood, düskineesia, maitsetundlikkuse häired
	Teadmata	Krambid, serotoniinisündroom, ekstrapüramidaalhäired, akatiisia, liigutushäired
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Müdriaas
	Teadmata	Nägemishäired
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Kohin kõrvus
Südame häired	Aeg-ajalt	Bradükardia, tahhükardia
	Teadmata	EKGs QT-intervalli pikenemine, ventrikulaarne arütmia, sh <i>Torsade de pointes</i> <sup>2</sup>
Vaskulaarsed häired	Harv	Hemorraagia

	Teadmata	Ortostaatiline hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Haigutamine
	Teadmata	Ninaverejooks
Seedetrakti häired	Väga sage	Suukuivus, iiveldus
	Sage	Kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus
	Teadmata	Seedetrakti verejooks (sh pärasoole verejooks)
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Hepatiit
	Teadmata	Maksafunktsiooni testi näitajad ebanormaalsed
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Suurenenud higistamine
	Sage	Sügelus
	Aeg-ajalt	Urtikaaria, alopeetsia, lööve, purpur, valgustundlikkus
	Teadmata	Täppverevalumid, angioödeem
Lihaskoe, sidekoe ja luu kahjustused	Sage	Lihaskoe, liigesvalu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Uriinipeetus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Impotentsus, ejakulatsioonihäire, ejakulatsiooni puudumine,
	Aeg-ajalt	Naised: menorraagia
	Teadmata	Naised: metrorraagia Mehed: priapism, galaktorröa
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus, palavik
	Aeg-ajalt	Tursed

Patsientide arv: tsitalopraam / platseebo = 1346 / 545

<sup>1</sup> Tsitalopraamravi ajal või kohe pärast ravi lõpetamist on raporteeritud suitsidaalsete mõtete ja käitumise esinemist (vt lõik 4.4).

QT-intervalli pikenemine<sup>2</sup>Ravimi müügiletuleku järgsel perioodil on kirjeldatud QT-intervalli pikenemise juhtusid ja ventrikulaarset arütmia, sh *Torsade de pointes*<sup>1</sup>, peamiselt naistel, hüpokaleemiaga patsientidel või olemasoleva QT-aja pikenemisega või teiste südamehaigustega patsientidel (vt lõik 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ja 5.1).

#### Luumurrud

Epidemioloogilised uuringud, mis viidi peamiselt läbi patsientide hulgas vanusega 50 aastat ja enam, näitavad suurenenud luumurdude riski patsientidel, kes tarvitavad SSRIid ja TCAid. Riski mehhanism on tundmata.

#### **Ravi lõpetamisel ilmnevad ärajätunähud**

Tsitalopraamravi lõpetamise järgselt (eriti kui ravi lõpetatakse järsku) esineb sageli ärajätunähtusid. Kõige sagedamini kirjeldatud reaktsioonideks on peeringlus, tundeärrid (sh paresteesia), unehäired (sh unetus ja elavad unenäod), agiteeritus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor, segasus,

higistamine, peavalu, kõhulahtisus, südamepekslemine, emotsionaalne ebastabiilsus, ärrituvus ja nägemishäired. Need sümptomid on üldjuhul kerged kuni mõõdukad ja iselimeeruvad, ent mõnedel patsientidel võivad need olla tugevalt väljendunud ja/või pikaajalised. Seetõttu, kui on vaja tsitalopraamravi lõpetada, tuleb seda teha annust järk-järgult vähendades (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riiklikku teavitamissüsteemi Ravimiameti kodulehe [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

#### Toksilisus

Tsitalopraami üleannustamise kohta on kliinilisi andmeid vähe ja paljudel juhtudel on tegemist teiste ravimite/alkoholi samaaegse üleannustamisega. Kirjeldatud on küll surmaga lõppenud tsitalopraami üleannustamise juhtusid, kuid enamasti on olnud tegemist teiste ravimite samaaegse üleannustamisega.

#### Sümptomid

Tsitalopraami üleannustamise korral kirjeldatud sümptomid on järgmised: krambid, tahhükardia, somnolentsus, QT-intervalli pikenemine, kooma, oksendamine, treemor, hüpotensioon, südameseiskus, iiveldus, serotoniinisündroom, agiteeritus, bradükardia, peeringlus, Hisi kimbu sääre blokaad, QRS-kompleksi laienemine, hüpertensioon ja müdriaas, *torsade de pointes*, stuupor, higistamine, tsüanoos, hüperventilatsioon ja kodade ning vatsakeste arütmia.

#### Ravi

Spetsiifiline antidoot tsitalopraamile puudub. Ravi peab olema sümptomaatiline ja üldtoetav. Kaaluda tuleb aktiveeritud söe, osmootiliselt töötava lahtisti (nagu naatrium sulfaat) ja maoloputuse kasutamist. Teadvuse kaotuse korral tuleb patsient intubeerida. EKG ja elutähtsate näitajate monitooring on vajalik.

EKG monitooring on üleannustamise puhul soovitatav patsientidel, kellel on kaasasündinud südamerike/bradüarütmiaid, patsientidel, kes kasutavad samal ajal QT-intervalli pikendavaid ravimeid või patsientidel, kellel on häiritud metabolism, sh maksafunktsiooni häire.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: antidepressandid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid;  
ATC-kood: N06AB04

#### Toimemehhanism

Biokeemilised ja käitumuslikud uuringud on näidanud, et tsitalopraam on tugev serotoniini (5-HT) tagasihaarde inhibiitor. Pikaajaline tsitalopraamravi ei kutsu esile tolerantsust 5-HT tagasihaarde inhibeerimise suhtes.

Tsitalopraam on väga selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor (SSRI), tal puudub või on minimaalne toime noradrenaliini (NA), dopamiini (DA) ja gamma-aminovõihappe (GABA) tagasihaardele.

Tsitalopraamil puudub või on väga madal afiinsus paljude retseptorite suhtes, sh 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> ja D<sub>2</sub> retseptorid, α-adrenoretseptorid, histamiin H<sub>1</sub>, muskariinkoliinergilised, bensodiasepiini ja opioidretseptorid.

Tsitalopraami põhimetaboliidid on kõik selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, kuigi nende efektiivsus ja selektiivsus on väiksemad kui tsitalopraamil. Samas on metaboliitide selektiivsus

suurem kui paljudel uuematel selektiivsetel serotoniini tagasihaarde inhibiitoritel. Metaboliidid ei osale üldises antidepressiivses toimes.

### Farmakodünaamilised toimed

Kiirete silmaliigutuste ehk REM-une pärssimist loetakse antidepressiivse toime prognoosijaks. Sarnaselt tritsükliliste antidepressantide, teiste selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite ja MAO inhibiitoritega pärsib tsitalopraam REM-und ning pikendab sügava aeglase lainetega une faasi.

Kuigi tsitalopraam ei seonu opioidretseptoritega, potentseerib ta sagedamini kasutatavate opioidanalgeetikumide antinotsitseptiivset toimet.

Tsitalopraam ei mõjuta kognitiivset (intellektuaalset) ega psühhomotoorset funktsiooni ning puudub või on minimaalne sedatiivne toime, kas üksinda või kombinatsioonis alkoholiga.

Tsitalopraam ei vähendanud süljeeritust ühekordse annuse uuringus vabatahtlikel ning üheski tervete vabatahtlikega teostatud uuringus ei avaldanud tsitalopraam märkimisväärset mõju kardiovaskulaarsetele parameetritele. Tsitalopraam ei mõjuta kasvuhormooni sisaldust seerumis. Sarnaselt teiste selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega võib tsitalopraam suurendada plasma prolaktiinisaldust, mis tekib sekundaarselt serotoniini prolaktiini stimuleeriva rolli tagajärjel ning ei oma kliinilist tähtsust.

Topeltpimedas, platseebokontrolliga EKG uuringus tervetel täiskasvanutel oli QTc erinevus algväärtusest (Fredericia korrigeeritud) 7,5 (90%CI 5.9-9.1) msek 20 mg päevase annusega ja 16,7 (90%CI 15.0-18.4) msek 60 mg päevase annusega (vt lõik 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Imendumine on peaaegu täielik ega sõltu söögiaegadest ( $T_{max}$  keskmiselt 3 tundi). Biosaadavus on u 80%.

### Jaotumine

Jaotusruumala ( $V_d$ )<sub>B</sub> on u 12...17 l/kg. Tsitalopraami ja tema põhimetaboliitide seonduvus plasmavalkudega on alla 80%.

### Biotransformatsioon

Tsitalopraam metaboliseeritakse aktiivseteks demetüültsitalopraamiks, didemetüültsitalopraamiks, tsitalopraam-N-oksiidiks ja inaktiivseks deamiinitud propioonhappe derivaadiks. Kõik aktiivsed metaboliidid on samuti selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, kuigi nõrgema toimega kui tsitalopraam. Plasmas on ülekaalus tsitalopraam muutumatul kujul. Demetüültsitalopraami ja didemetüültsitalopraami kontsentratsioonid moodustavad vastavalt 30...50% ja 5...10% tsitalopraami kontsentratsioonist. Tsitalopraami biotransformatsiooni demetüültsitalopraamiks vahendavad CYP2C19 (u 38%), CYP3A4 (u 31%) ja CYP2D6 (u 31%).

### Eritumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg ( $t_{1/2B}$ ) on u 1,5 päeva. Süsteemne kliirens ( $Cl_s$ ) on u 0,3...0,4 l/min ja oraalne kliirens ( $Cl_{oral}$ ) on u 0,4 l/min.

Tsitalopraam eritub peamiselt maksa (85%) ja vähemal määral neerude (15%) kaudu; 12...23% ööpäevasest tsitalopraami annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Hepaatiline kliirens on u 0,3 l/min ja renaalne kliirens u 0,05...0,08 l/min.

### Lineaarsus

Kineetika on lineaarne. Plasma tasakaalukontsentratsioon saavutatakse tavaliselt 1...2 ravinädala jooksul. Keskmise plasmakontsentratsioon 40 mg annuse kasutamisel on 300 nmol/l (165...405 nmol/l).

### Eakad patsiendid (>65 eluaasta)

Eakatel patsientidel on demonstreeritud poolväärtusaja pikenemist (1,5...3,75 päeva) ja kliirensi aeglustumist (0,08...0,3 l/min) aeglasema metabolismi tõttu. Tasakaalukontsentratsioon oli eakatel umbes kaks korda suurem kui noorematel sama annusega ravitud patsientidel.

#### Maksafunktsiooni häire

Maksafunktsiooni häirega patsientidel on tsitalopraami eliminatsioon aeglustunud: poolväärtusaeg on 2 korda pikem ja tasakaalukontsentratsioonid sama annuse kasutamisel u 2 korda kõrgemad kui normaalse maksafunktsiooni korral.

#### Neerufunktsiooni häire

Kerge ja keskmise raskusega neerufunktsiooni häire korral on tsitalopraami eliminatsioon aeglustunud, kuid sellel puudub oluline mõju tsitalopraami farmakokineetikale. Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens <20 ml/min) patsientidel.

#### Polümorfism

In vivo uuringud on näidanud, et tsitalopraami metabolismile ei ole iseloomulik sparteiini/debrisokviini oksüdatsiooni kliiniliselt oluline polümorfism (CYP2D6). CYP2C19 madala aktiivsusega isikutel ehk nn aeglastel metaboliseerijatel tuleb ettevaatusabinõuna kasutada 10 mg algannust (vt lõik 4.2).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Äge mürgistus.

Tsitalopraamil on madal ägeda mürgistuse potentsiaal.

#### Krooniline mürgistus.

Kroonilise mürgistuse uuringutes ei täheldatud ravimi terapeutiliste annuste kasutamisel kahjulikke toimeid.

#### Reproduktsoonitoksilisus.

Reproduktsoonitoksilise uuringutest saadud andmete põhjal ei ole põhjust muretseda tsitalopraami kasutamise pärast fertiilses eas naistel.

Embrüotoksilisuse uuringutes rottidel, kus kasutati emasloomale toksilist annust 56 mg/kg päevas, ilmnesid lüüsisamba ja roiete arenguhäired. Antud juhul oli ravimi sisaldus emaslooma plasmas 2..3 korda suurem inimese terapeutilisest kontsentratsioonist. Rottidel ei avaldanud tsitalopraam mõju viljakusele, tiinusele või postnataalsele arengule, kuid vähendas poegade sünnikaalu. Tsitalopraam ja tema metaboliidid saavutavad loote veres kontsentratsiooni, mis on 10...15 korda suurem ravimi sisaldusest ema plasmas.

Loomkatsete andmed näitavad, et tsitalopraami tarvitamine toob kaasa viljakus- ja rasedusnäitaja vähenemise, implanteerumiste arvu ja ebanormaalse sperma kontsentratsiooni vähenemise tunduvalt rohkem kui inimeste puhul.

#### Mutageensus ja kartsinogeensus.

Tsitalopraamil puudub mutageenne ja kartsinogeenne potentsiaal.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Tableti sisu:*

maitsetärklis,  
laktoosmonohüdraat,  
mikrokristalliline tselluloos,  
kopovidoon,  
glütserool 85%,

kroskarmelloosnaatrium,  
magneesiumstearaat.

*Kate:*

hüpromelloos 5,  
makrogool 400,  
titaandioksiid (E 171).

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

Kõlblikkusaeg on märgitud igale pakendile.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

28 tabletti blisterpakendis.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

H.Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
DK-2500 Valby  
Taani

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

Cipramil 20 mg: 227098.

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

16.09.1993/28.10.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud novembris 2013