

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CITALEC 10, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

CITALEC 20, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

CITALEC 10: õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 12,49 mg tsitalopraamvesinikbromiidi, mis vastab 10 mg tsitalopraamile.

CITALEC 20: õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 24,98 mg tsitalopraamvesinikbromiidi, mis vastab 20 mg tsitalopraamile.

INN. *Citalopramum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks 10 mg tablett sisaldab 39,26 mg laktoosmonohüdraati

Üks 20 mg tablett sisaldab 78,52 mg laktoosmonohüdraati

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

CITALEC 10: ümmargune, valge või peaaegu valge, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, diameeter 6 mm, paksus 2,5...2,9 mm.

CITALEC 20: ümmargune, valge või peaaegu valge, kaksikkumer õhukese polümeerikattega ja poolitusjoonega tablett, diameeter 8 mm, paksus 3,0...3,4 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Depressioon ja säilitusravi relapside/taastekke vältimiseks.

Paanikahäire agorafobiaga või ilma.

Obsessiiv-kompulsiivne häire.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

*Depressiooni ravi.*

Tsitalopraami tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena - 20 mg.

Sõltuvalt patsiendi individuaalsest reaktsioonist võib annust suurendada kuni maksimaalse annuseni 40 mg ööpäevas.

Antidepressiivne toime avaldub tavaliselt 2...4 nädalat pärast ravi algust. Antidepressantidega läbiviidav ravi on sümptomaatiline ning see peab vältama pikka aega. Tavaliselt on haiguse taastekke vältimiseks vajalik 6-kuuline või isegi pikem ravikuur. Korduva depressiooniga patsientidel vältab säilitusravi mitmeid aastaid, et takistada haiguse edasiste faaside avaldumist.

*Paanikahäire ravi.*

Esimesel ravinädalal on soovitatav kasutada ühekordset suukaudset annust 10 mg ja suurendada seejärel 20 mg-ni ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi individuaalsest reaktsioonist võib annust suurendada kuni maksimaalse annuseni 40 mg ööpäevas.

Paanikahäire ravis saabub tsitalopraami maksimaalne toime 3 kuud pärast ravikuuri algust. Toime säilib kogu säilitusravi perioodi kestel.

#### *Obsessiiv-kompulsiivne häire (OCD)*

Soovitatav algannus on 20 mg ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi individuaalsest ravivastusest võib annust suurendada maksimaalselt 40 milligrammini ööpäevas.

Obsessiiv-kompulsiivse häire ravi korral avaldub toime 2...4 nädala pärast ning tugevneb ravi jätkudes.

#### *Lapsed (alla 18-aastased)*

Ravimi kasutamine ei ole soovitatav, sest ohutus ja efektiivsus ei ole selles patsientide grupis tõestatud (vt lõik 4.4).

#### *Eakad (üle 65-aastased)*

Eakatel patsientidel tuleb soovituslikku annust vähendada poole võrra, st ööpäevane annus peab neil olema 10...20 mg. Soovitatud maksimaalne annust eakatel on 20 mg ööpäevas.

#### *Neerufunktsiooni langus*

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni häirega patsiendid võivad tsitalopraami kasutada tavalistes annustes. Raske neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens kuni 20 ml/min, vt lõik 5.2) patsientide ravi kohta tsitalopraamiga andmed puuduvad.

#### *Maksafunktsiooni langus*

Kergete kuni mõõdukate maksafunktsiooni häirete korral on esimesel kahel nädalal soovitatav annus 10 mg ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi individuaalsest reaktsioonist võib annust suurendada maksimaalselt kuni 20 mg-ni ööpäevas. Raske maksafunktsiooni häirega patsientide korral on soovitatav rakendada ettevaatust ning annust erilise ettevaatusega suurendada (vt lõik 5.2).

#### *Aeglased CYP2C19 abil metaboliseerijad*

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

#### *Tsitalopraami ärajätmisel tekkinud ärajätunähud*

Ravi järsku katkestamist tuleb vältida. Tsitalopraamravi tuleb lõpetada annuseid vähemalt ühe kuni kahe nädala jooksul järk-järgult vähendades, et ärajätunähtude risk oleks võimalikult väike (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui annust vähendades või ravi katkestamisel tekivad talumatud sümptomid, võiks kaaluda eelnevalt kasutatud annusele tagasiminekut. Edasi võib arst annust uuesti vähendada, kuid veelgi aeglasemalt.

#### **Manustamisviis**

CITALEC'i manustatakse suukaudselt üks kord ööpäevas vabalt valitud ajal, koos toiduga või tühja kõhuga. Tabletile juuakse peale piisav kogus vedelikku.

#### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.

#### Monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitorid

Mõnel juhul meenutasid ilmnenuid sümptomid serotoniini sündroomi.

Tsitalopraami ei tohi anda patsientidele, kes kasutavad monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoreid, sh selegiliini annustes 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 tohi alustada 7 päeva pärast tsitalopraamravi lõppu (vt lõik 4.5). Moklobemiid-ravi lõpetamise ja tsitalopraam-ravi alustamise vahele peab jääma vähemalt 1 ööpäev (vt lõik 4.5).

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

Tsitalopraam on vastunäidustatud teadaolevalt pika QT-intervalli või kaasasündinud pika QT-intervalliga patsientidel.

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

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

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

##### Lapsed (alla 18-aasta vanused)

Antidepressante ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite ravimisel. Kliinilistes uuringutes esines antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel platseebogrupiga võrreldes rohkem suitsidaalset käitumist (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 ohutusalaselt teavet ravimi kasutamise pikaajalise mõju kohta laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ja kognitiivsele ning käitumuslikule arengule.

##### Paradoksaalne ärevusreaktsioon

Mõnedel paanikahäirega patsientidel võivad antidepressant-ravi alguses ärevusnähud ägeneda. Selline paradoksaalne reaktsioon taandub tavaliselt ravi jätkudes paari nädalaga. Anksiogeense toime ennetamiseks on soovitatav kasutada väiksemat algannust (vt lõik 4.2).

##### Hüponatreemia

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI) kasutamisel on harva kõrvaltoimena kirjeldatud hüponatreemiat, mis on arvatavasti tingitud antidiureetilise hormooni ebapiisavast sekretsioonist (SIADH), ning mis on üldiselt ravi lõpetamisel pöörduv. Riskigruppi näivad kuuluvat eeskätt eakad naispatsiendid.

##### Suitsiid/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 algstaadiumides suitsiidioht suurenedagi. 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 –katseks 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 ahastust tekitav rahutus ja vajadus ennast pidevalt liigutada, millega tihti kaasneb võimetus rahulikult istuda või seista paigal. See tekib kõige suurema tõenäosusega ravi esimestel nädalatel. Patsientidel, kellel ilmnevad sellised sümptomid, võib annuse suurendamine olla kahjulik.

#### Mania

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

#### Krambid

Antidepressantidega kaasneb potentsiaalne risk krampide tekkeks. Tsitalopraamravi tuleb katkestada kõigil patsientidel, kellel tekivad krambid. Ebastabiilse epilepsiaga patsientidel tuleb tsitalopraami kasutamist vältida ja kontrollitud epilepsiaga patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Kui krampide esinemissagedus tõuseb, tuleb tsitalopraamravi katkestada.

#### Diabeet

Diabeediga patsientidel võib ravi SSRI-dega mõjutada glükeemilist kontrolli. Vajalikuks võib osutada insuliini ja/või suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimite annuste kohandamine.

#### Serotoniini sündroom

Serotoniini sündroomi on harvadel juhtudel kirjeldatud patsientidel, kes kasutavad selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid. Selle sündroomi kujunemisele võib viidata järgmiste sümptomite koosesinemine: agiteeritus, treemor, müokloonus ja hüpertermia. Ravi tsitalopraamiga tuleb otsekohe katkestada ja alustada sümptomaatilist ravi.

#### Serotonergilised ravimid

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

#### Hemorraagia

SSRI-de kasutamisel on teatatud pikenenud veritsusajast ja/või veritsemishäiretest nagu verevalumid, günekoloogilised verejooksud, seedetrakti verejooksud ja teised naha või limaskestade verejooksud (vt lõik 4.8). SSRI-sid võtvate patsientide puhul on soovitatav rakendada ettevaatust, eriti samaaegsel teadaolevalt trombotsüütide funktsiooni mõjutavate ravimite või teiste hemorraagia riski suurendavate toimeainete kasutamisel, samuti patsientidel, kellel on anamneesis veritsushäired (vt lõik 4.5).

#### Elekterkrampravi

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

#### Pöörduva toimega selektiivsed MAO-A inhibiitorid

Tsitalopraami kombineerimine MAO-A inhibiitoritega on vastunäidustatud, kuna esineb risk serotoniini sündroomi tekkeks (vt lõik 4.5).

Samaaegne ravi mitteselektiivsete pöördumatu toimega MAO inhibiitoritega, vt lõik 4.5.

#### Liht-naistepuna ürt

Tsitalopraami ja liht-naistepuna ürtil (*Hypericum perforatum*) sisalduvate ravimtaimepreparaatide kooskasutamisel võib suureneha kõrvaltoimete esinemissagedus. Seetõttu ei tohi tsitalopraami ja liht-naistepuna preparaate samaaegselt kasutada (vt lõik 4.5).

#### SSRI ravi lõpetamisega seotud ärajätunähud

Ärajätunähtused tekivad ravi katkestamisel sageli, eriti kui ravi katkestatakse järsult (vt lõik 4.8). Haiguse kordumise vältimise kliinilises uuringus tsitalopraamiga esines kõrvaltoimeid 40% aktiivse ravi lõpetanud patsientidest ja 20% tsitalopraamravi jätkanud patsientidest.

Ärajätunähtude tekkevõimalus võib sõltuda paljudest teguritest, sealhulgas ravi kestusest ja annusest ning annuse vähendamise kiirusest. Peeringlus, sensoorsed häired (sh paresteesia), unehäired (sh unetus ja intensiivsed unenäod), agiteeritus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor, segasus, higistamine, peavalu, kõhulahtisus, südamepekslemine, emotsionaalne ebastabiilsus, ärrituvus ja nägemishäired on kõige sagedamini teatatud reaktsioonid. Üldiselt on nende sümptomite raskusaste kerge kuni keskmine, kuid osadel patsientidel ka raske.

Need tekivad tavaliselt esimestel päevadel pärast ravi ärajätmist, kuid väga harva on teatatud ärajätunähtude tekkest ka juhtudel, kui patsient on tahtmatult ühe ravimiannuse vahele jätnud. Üldiselt taanduvad need nähud ise, tavaliselt paari nädalaga, kuid mõnedel patsientidel võivad püsida ka pikemat aega (kaks kuni kolm kuud või enam). Seetõttu on soovitatav, et tsitalopraam tuleb ära jätta järk-järgult mõne nädala või kuu jooksul, sõltuvalt patsiendi vajadusest (vt Tsitalopraami ärajätmisel tekkinud ärajätunähud, lõik 4.2).

### Psühhoos

Depressiivsete episoodidega psühhoosihaigete ravi võib suurendada psühhootilisi sümptomeid.

### QT-intervalli pikenemine

On leitud, et tsitalopraam põhjustab annusest-sõltuvat QT-intervalli pikenemist. QT-intervalli pikenemise ja ventrikulaarsete arütmiate, sh *torsades de pointes*' juhtusid on kirjeldatud turuletulekujärgsel perioodil, peamiselt naissoost patsientidel, hüpokaleemiaga või olemasoleva QT-intervalli pikenemise või muude südamehaigusega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 ja 5.1). Väljendunud bradükardia või hiljutise ägeda müokardiinfarkti või kompenseerimata südamepuudulikkusega patsientide puhul on vajalik ettevaatus.

Elektrolüütide tasakaaluhäired, nt hüpokaleemia ja hüpomagneseemia suurendavad pahaloomulise arütmia tekke riski ja need seisundid tuleb korrigeerida enne tsitalopraam-ravi algust.

Kui ravitakse stabiilse südamehaigusega patsienti, on enne ravi algust soovitatav teha EKG.

Kui ravi ajal tsitalopraamiga tekivad südamearütmia nähud, tuleb ravi katkestada ja teha EKG.

### Suletudnurga glaukoom

SSRI-d, sh estsitalopraam, võivad mõjutada pupilli suurust, mille tagajärjel tekib müdriaas. Selline müdriaatiline toime võib mõjuda silmanurka ahendavalt, mille tagajärjel tõuseb silmasisene rõhk ning tekib suletudnurga glaukoom, eriti eelsoodumusega patsientidel. Seetõttu peab estsitalopraami suletudnurga glaukoomiga või glaukoomi anamneesiga patsientidel kasutama ettevaatusega.

### Abiained

Ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Patsiendid, kellel on kaasasündinud galaktoosi talumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

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

### **Farmakodünaamilised koostoimed**

Farmakodünaamilisel tasandil on teatatud serotoniini sündroomi juhtudest tsitalopraami ning moklobemiidi ja buspirooni koosmanustamisel.

### Koosmanustamine vastunäidustatud

#### *MAO inhibiitorid*

Tsitalopraami ja MAO inhibiitorite samaaegse kasutamise tulemusena võivad tekkida rasked kõrvaltoimed, sh serotoniini sündroom (vt lõik 4.3).

Tõsistest ja vahel ka surmaga lõppenud reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes saavad SSRI-d kombinatsioonis monoamiin oksüdaasi (MAO) inhibiitoriga, sh pöörduvate toimega MAO inhibiitori selegiliiniga ja pöörduva toimega MAO inhibiitorite linesoliidi ja moklobemiidiga ning patsientidel, kes on hiljuti katkestanud ravi SSRI-ga ja alustanud ravi MAO inhibiitoriga.

Mõnedel juhtudel tekkisid serotoniini sündroomi sarnased sümptomid. Toimeaine ja MAO inhibiitori koostoime sümptomite hulka kuuluvad: agiteeritus, treemor, müokloonus ja hüpertermia.

#### *QT intervalli pikenemine*

Farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi uuringuid tsitalopraami ja teiste, teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimite vahel läbi viidud ei ole. Tsitalopraami ja nende ravimite vahelist aditiivset toimet ei saa välistada. Seetõttu on tsitalopraami ja QT-intervalli pikendavate ravimite, nt IA ja III klassi antiarütmikumid, antipsühhootikumid (nt fenotiasiini derivaadid, pimosiid, haloperidool), tritsüklilised antidepressandid, teatud antimikroobsed ained (nt sparfloksatsiin, moksifloksatsiin, erütromütsiin i.v., pentamidiin, malaariavastased ravimid, eriti halofantriin), teatud antihistamiinikumid (astemisool, misolastiin), koosmanustamine vastunäidustatud.

#### *Pimosiid*

2 mg pimosiidi ühekordse annuse koosmanustamine ratseemilise tsitalopraamiga annuses 40 mg ööpäevas ravi saavatele isikutel 11 päeva jooksul põhjustas pimosiidi AUC ja  $C_{max}$  tõusu, kuigi mitte püsivalt kogu uuringu vältel. Pimosiidi ja tsitalopraami koosmanustamise tagajärjel pikeneb QT-intervall keskmiselt 10 msec.

Pimosiidi väikese annuse kasutamisel märgitud koostoime tõttu on pimosiidi ja tsitalopraami 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 kasutamine (annustes üle 10 mg ööpäevas) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

##### *Serotoninergilised 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 tsitalopraamiga olema ettevaatlik. Tavapäraselt tuleb jätkata liitiumi seerumisalduse rutiinset jälgimist.

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

Kuni täiendava informatsiooni saamiseni ei ole tsitalopraami ja 5-HT agonistide nagu sumatriptaan jt triptaanid samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

##### *Liht-naistepuna ürt*

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite ja liht-naistepuna ürtil (*Hypericum perforatum*) sisaldavate ravimtaimepreparaatide kooskasutamisel võivad tekkida dünaamilised koostoimeid, mille tulemusena suureneb kõrvaltoimete esinemissagedus (vt lõik 4.4). Farmakokineetilisi koostoimeid ei ole uuritud.

##### *Hemorraagia*

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes saavad samaaegselt antikoagulantravi, trombotsüütide funktsiooni mõjutavaid ravimeid nagu mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), atsetüülsalitsüülhape, dipüramidool ja tiklopidiin või teisi ravimeid (nt atüüpilised antipsühhootikumid), mis võivad suurendada verejooksu 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*

Kliinilistes uuringutes ei ole ilmnunud farmakodünaamilisi ega farmakokineetilisi koostoimeid tsitalopraami ja alkoholi vahel. Siiski ei ole tsitalopraami kasutamine koos alkoholiga soovitatav.

#### *Hüpokaleemiat/hüpomagneseemiat tekitavad ravimid*

Hüpokaleemiat/hüpomagneseemiat tekitavate ravimitega kooskasutamisel on vajalik ettevaatus, sest need seisundid suurendavad riski maliigsete arütmiate tekkeks (vt lõik 4.4).

#### *Krambiläve langetavad ravimid*

SSRI-d võivad langetada krambiläve. Ettevaatlik tuleb olla samaaegselt teiste võimalike krambiläve langetavate ravimite kasutamisel, nt antidepressandid (SSRI-d), neuroleptikumid (tioksanteenid ja butürofenoonid), mefloквиин, bupropioon ja tramadool.

### **Farmakokineetilised koostoimed**

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

#### *Toit*

Pole teatatud, et toit mõjutaks tsitalopraami imendumist või teisi farmakokineetilisi omadusi.

#### Teiste ravimite toime tsitalopraami farmakokineetikale

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

Liitiumi ja tsitalopraami farmakokineetilise koostoime uuringus ei ilmnunud farmakokineetilisi koostoimeid (vt ka eespool).

#### *Tsimetidiin*

Tsimetidiin (tugev CYP2D6, 3A4 ja 1A2 inhibiitor), põhjustas tsitalopraami keskmise püsikontsentratsiooni kerge tõusu. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik, kui tsitalopraami kasutatakse kombinatsioonis tsimetidiiniga. Estsitalopraami (tsitalopraami aktiivne enantiomeer) manustamine koos 30 mg omeprasooliga (üks kord ööpäevas) (CYP2C19 inhibiitor) tekitas estsitalopraami mõõduka (ligikaudu 50%) plasmakontsentratsiooni tõusu. Seega on vajalik rakendada ettevaatust, kui kasutatakse koos CYP2C19 inhibiitorite (nt omeprasool, esomeprasool, fluvoksamiin, lansoprasool, tiklopidiin) või tsimetidiiniga. Vajalikuks võib osutada annuste kohaldamine.

#### *Metoprolool*

Estsitalopraam (tsitalopraami aktiivne enantiomeer) on ensüümi CYP2D6 inhibiitor. Soovitatav on rakendada ettevaatust, kui tsitalopraami manustatakse koos ravimitega, mis metaboliseeruvad põhiliselt nimetatud ensüümi vahendusel ja millel on kitsas terapeutiline indeks, nt flekainiid, propafenoon ja metoprolool (kasutatuna südamepuudulikkuse korral) või mõnede kesknärvisüsteemi toimivate ravimitega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP2D6 kaudu, nt antidepressandid (desipramiin, klomipramiin ja nortriptülliin) või antipsühhootikumid (risperidoon, tioridasiin ja haloperidool). Vajalik võib olla annuse kohandamine. Manustamisel koos metoprolooliga täheldati metoprolooli plasmataseme kahekordset tõusu, kuid mitte metoprolooli statistiliselt olulist toime muutust vererõhule ja südamerütmile.

#### Tsitalopraami toime teistele ravimitele

Tsitalopraami ja metoprolooli (CYP2D6 substraat) samaaegse manustamise farmakokineetilise/farmakodünaamilise koostoime uuring näitas metoprolooli plasmakontsentratsiooni kahekordset suurenemist, samas puudus metoprolooli vererõhule ja pulsisagedusele avaldatava toime statistiliselt oluline tugevnemine tervetel vabatahtlikel.

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

#### *Levomepromasiin, digoksiin, karbamasepiin*

Seega ei täheldatud muutusi või täheldati väga minimaalseid kliiniliselt ebaolulisi muutusi, kui tsitalopraami manustati koos CYP1A2 (klosapiin ja teofülliin), CYP2C9 (varfariin), CYP2C19 (imipramiin ja mefenütoiin), CYP2D6 (sparteiin, imipramiin, amitriptüliin, risperidoon) ja CYP3A4 (varfariin, karbamasepiin (ka selle metaboliit karbamasepiinepoksiid) ja triasolaam) substraatidega.

Farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud tsitalopraami ja levomepromasiini ega digoksiini vahel (tähendab, et tsitalopraam ei indutseeri ega inhibeeri P-glükoproteiini).

#### *Desipramiin, imipramiin*

Farmakokineetika uuringutes pole täheldatud mõju tsitalopraami ega imipramiini kontsentratsioonile, kuigi imipramiini põhimetaboliidi desipramiini sisaldus seerumis suurenes. Kui desipramiini kombineeritakse tsitalopraamiga, on täheldatud desipramiini plasmakontsentratsiooni suurenemist. Vajalik võib olla desipramiini annuse vähendamine.

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

### Rasedus

Avaldatud andmed rasedate naiste kohta (üle 2500 eksponeeritud raseduse) viitavad sellele, et puudub väärarenguid tekitav loote/neonataalne toksilisus. Siiski ei tohi tsitalopraami raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik ning pärast hoolikat kasu-riski suhte analüüsimist.

Kui ema on tsitalopraamravi jätkanud raseduse hilises staadiumis, eriti kolmandas trimestris, tuleb vastsündinut jälgida. Ravi järsku katkestamist tuleb raseduse ajal vältida.

Kui ema on raseduse lõpustaadiumis kasutanud SSRI/SNRI, võivad vastsündinul tekkida järgmised sümptomid: respiratoorne distress, tsüanoos, apnoe, krambid, kehatemperatuuri kõikumine, söömisraskused, oksendamine, hüpotoonia, hüpertoonia, hüpotoonia, hüperrefleksia, treemor, värisemine, erutuvus, letargia, pidev nutt, somnolentsus ja unehäired. Need võivad olla nii serotonergilise toime avalduseks kui ka ärajätunähud. Enamikel juhtudel algavad tüsistused kohe või vähese aja möödudes (<24 h) sünnist.

Epidemioloogilised andmed on näidanud, et SSRI-de kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse hilises staadiumis, võib suurendada riski püsiva pulmonaalse hüpertensiooni (PPHN) tekkeks vastsündinul. Täheldatud risk oli ligikaudu 5 juhtu 1000 raseduse kohta. Üldpopulatsioonis esineb 1 kuni 2 PPHN juhtu 1000 raseduse kohta.

### Imetamine

Tsitalopraam eritub rinnapiima. On arvestatud, et rinnapiimatoidul lapseni jõudev annus moodustab ligikaudu 5% ema ööpäevasest annusest (mg/kg alusel). Imikutel ei ole või on täheldatud vaid minimaalseid toimeid. Ent olemasolevad andmed ei ole piisavad, et hinnata ohtu lapsele. Soovitatakse ettevaatus.. Rinnaga toitmise eelised peaksid üles kaaluma võimalikud kõrvaltoimed lapsele.

### Fertiilsus

Andmed loomkatsetest on näidanud, et tsitalopraam võib mõjutada sperma kvaliteeti (vt lõik 5.3). Teated juhtudest inimestel mõnede SSRI-dega on näidanud, et mõju sperma kvaliteedile on pöörduv. Mõju inimese fertiilsusele ei ole siiani täheldatud.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Tsitalopraam omab kerget või mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Psühhoaktiivsed ravimid võivad vähendada otsustusvõimet ja reageerimisvõimet hädaolukordades. Patsiente tuleb nendest toimetest informeerida ja hoiatada, et see võib mõjutada nende sõidukijuhtimise või masinatega töötamise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**



Tsitalopraamiga seostatud kõrvaltoimed on üldiselt kerged ja mööduvad. Need on kõige väljendunud paaril esimesel ravinädalal ja üldjuhul nõrgenevad depressiivse seisundi paranedes. Kõrvaltoimed on toodud MedDRA eelistatud terminoloogiat kasutades.

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

SSRI ravimite võrdlevates uuringutes ei leitud statistiliselt olulisi erinevusi ei patsiendigruppide vahel ega sees.

Tabelis on toodud selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite ja/või tsitalopraamiga seotud kõrvaltoimed, mida täheldati  $\geq 1\%$  platseebokontrolliga topeltpimeuuringutes osalenud patsientidest või turuletulekujärgsel 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).

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoime
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 vähenemine
	Aeg-ajalt	Söögiisu suurenemine, kehakaalu suurenemine
	Harv	Hüponatreemia
	Teadmata	Hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired	Sage	Agiteeritus, libiido vähenemine, ärevus, närvilisus, segasusseisund, ebanormaalne orgasm (naistel), ebanormaalsed unenäod
	Aeg-ajalt	Agressiivsus, depersonalisatsioon, halutsinatsioonid, mania
	Teadmata	Paanikahoog, bruksism, rahutus, suitsiidimõtted, suitsidaalne käitumine <sup>2</sup>
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Unisus, unetus, peavalu
	Sage	Treemor, paresteesia, pearinglus, tähelepanu häired
	Aeg-ajalt	Minestamine
	Harv	<i>Grand mal</i> krambid, düskineesia, maitsetundlikkuse häired
	Teadmata	Krambid, serotoniini sündroom, ekstrapüramidaalhäire, akatiisia, liikumishäired
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Müdüriaas
	Teadmata	Nägemishäired
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Tinnitus
Südame häired	Aeg-ajalt	Bradükardia, tahhükardia
	Teadmata	EKG-s pikenenud QT-intervall <sup>1</sup> , ventrikulaarsed arütmiaid, sh <i>torsades de pointes</i> <sup>1</sup>
Vaskulaarsed häired	Harv	Hemorraagia

	Teadmata	Ortostaatiline hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Haigutamine
	Teadmata	Ninaverejooks
Seedetrakti häired	Väga sage	Suukuivus, iiveldus
	Sage	Diarröa, oksendamine, kõhukinnisus
	Teadmata	Seedetrakti verejooks (sh rektaalne verejooks)
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Hepatiit
	Teadmata	Muutused maksafunktsiooni analüüsides
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Suurenenud higistamine
	Sage	Pruuritus
	Aeg-ajalt	Urtikaaria, alopeetsia, lööve, purpur, fotosensitiivsus
	Teadmata	Verevalumid, angioödeem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Müalgia, artralgia
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Kusepeetus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Impotentsus, ejakulatsioonihäired, ejakulatsiooni võimetus
	Aeg-ajalt	Menorraagia (naised)
	Teadmata	Metrorraagia (naised) Priapism, galaktorröa (mehed)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
	Aeg-ajalt	Tursed
	Harv	Palavik

Patsientide arv: tsitalopraam/platseebo = 1346/545

<sup>1</sup> QT-intervalli pikenedamine ja ventrikulaarsete arütmiate, sh *torsades de pointes* juhtumid on kirjeldatud turuletulekujärgsel perioodil, peamiselt naissoost patsientidel, hüpokaleemiaga või olemasoleva QT-intervalli pikenedamise või muude südamehaigusega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ja 5.1).

<sup>2</sup> Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest on teatatud tsitalopraamravi ajal või peatselt pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

### Luumurrud

Epidemioloogilised uuringud, mis viidi läbi peamiselt 50-aastastel ja vanematel patsientidel, näitavad suurenenud riski luumurdude tekkeks SSRI ja TTA ravi saavatel patsientidel. Selle riski toimumehhanism on teadmata.

### SSRI ravi lõpetamisega seotud ärajätunähud

Tsitalopraamravi katkestamisel (eelkõige järsku) võivad sageli tekkida ärajätunähud. Peeringlus, sensoorsed häired (sh paresteesia), unehäired (sh unetus ja intensiivsed unenäod), agiteeritus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor, segasus, higistamine, peavalu, kõhulahtisus, südamepekslemine, emotsionaalne ebastabiilsus, ärritatavus ja nägemishäired on kõige sagedamini teatatud reaktsioonid. Üldiselt on need nähud kerge kuni keskmise raskusega ning mööduvad iseenesest, kuid siiski võivad mõnedel patsientidel avalduda raskemal kujul ja/või kesta kauem. Seetõttu on soovitatav juhtudel, kui tsitalopraamravi ei ole enam vajalik, ravi lõpetada annust järkjärgult vähendades (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

## 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. Tsitalopraamiga ravitakse patsiente, kellel esineb potentsiaalne oht suitsidaalseks käitumiseks. On teada mitmeid enesetapukatseid. Siiski on detailsemad andmed kasutatud annuste ja võimalike kombinatsioonide kohta teiste ravimite või alkoholiga sageli puudulikud.

### Sümptomid

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

### Ravi

Spetsiifiline antidoot puudub. Seetõttu on abivahendid sümptomaatilise ja toetava iseloomuga. Kaaluda tuleb aktiivsõe ja osmootse toimega lahtisti (nt naatriumsulfaat) manustamist ning mao tühjendamist. Kui teadvus on häiritud, tuleb patsient intubeerida. Soovitav on jälgida EKG-d ja elulisi näitajaid.

Krampe on võimalik kupeerida diasepaami abil. Laienenud QRS-kompleksi on võimalik normaliseerida hüpertooneilise füsioloogilise lahuse infusiooniga.

On teada juhtum, kus täiskasvanu jäi ellu pärast 5200 mg tsitalopraami suukaudset manustamist. Kui üleannustamine on toimunud südame paispuudulikkuse/bradüarütmiaaga patsiendil, kaasvalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid võtvatel või metabolismihäiretega, nt maksafunktsiooni häired, patsiendil, on soovitatav EKG jälgimine.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid.

ATC-kood. N06AB04

#### *Toimemehhanism.*

Biokeemiliste ja käitumisuuringute abil on tõestatud, et tsitalopraam on efektiivne serotoniini (5-HT) tagasihaarde inhibiitor. Tolerantsust serotoniini tagasihaarde inhibitsioonile ei teki isegi tsitalopraami pikaajalisel manustamisel.

Tsitalopraam on olemasolevatest selektiivsetest serotoniini tagasihaarde inhibiitoritest (SSRI) selektiivsem. Sellel puudub või on minimaalne toime noradrenaliini (NA), dopamiini (DA) ja gammaaminovõihappe (GABA) tagasihaardele.

Erinevalt paljudest tritsüklilistest antidepressantidest ja mõnedest uuematest SSRI-dest puudub (või esineb minimaalsel määral) tsitalopraamil afiinsus 5-HT<sub>1A</sub> ja 5-HT<sub>2</sub> serotoniinireseptorite, D<sub>1</sub> ja D<sub>2</sub> dopamiinireseptorite,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  ja  $\beta$ -adrenergiliste retseptorite, H<sub>1</sub> histamiinireseptorite, koliinergiliste muskariinireseptorite, bensodiasepiini- ja opioidretseptorite suhtes. Puuduvat või ebaolulist afiinsust nimetatud retseptorite suhtes on tõestanud mitmed isoleeritud elunditel *in vitro* ja *in vivo* läbi viidud funktsionaalsed testid. Nende retseptorite aktiivsuse puudumine seletab, miks esineb tsitalopraamravi ajal vähemal määral kõrvaltoimeid, nagu suukuivust, sapiõiefunktsiooni- ja seedehäireid, kergeid akommodatsioonihäireid, sedatsiooni, kardiotoksilisust ja ortostaatilist hüpotensiooni.

Arvatakse, et esimesele REM-une faasile eelneva perioodi pikenemine pärast magamaheitmist on antidepressiivse toime indikaator. Tsitalopraam pikendab seda perioodi ja suurendab aeglase lainetega iseloomustuva sügava une osakaalu sarnaselt tritsüklilistele antidepressantidele, teistele SSRI-dele ja MAO inhibiitoritele.

Kuigi tsitalopraam ei seostu opioidretseptoritega, potentseerib see levinud valuvaigistite notsitseptiivset toimet.

Tsitalopraami peamiseks metaboliitideks on samuti SSRI-d, kuigi viimaste toime ja selektiivsus on madalam kui tsitalopraamil. Siiski on metaboliidid selektiivsemad kui paljud uuemad SSRI-d.

Tsitalopraami metaboliidid ei osale lähteravimi antidepressiivses toimes.

Tsitalopraam ei avalda negatiivset toimet inimese kognitiivsetele funktsioonidele ega psühhomotoorsele aktiivsusele; eraldi või koos alkoholiga manustatult võib ravimil olla minimaalne sedatiivne toime.

Ühekordne tsitalopraami annus ei mõjustanud tervetel vabatahtlikel süljeeritust. Tsitalopraam ei avaldanud olulist mõju kliinilistes uuringutes osalenud tervete vabatahtlike kardiovaskulaarsetele parameetritele. Tsitalopraam ei mõjusta kasvuhormoonide seerumisisaldust. Nagu ka muude SSRI-de puhul, võib prolaktiini seerumisisaldus tsitalopraami tõttu tõusta serotoniini stimuleeriva aktiivsuse sekundaarse tagajärjena.

Tervete vabatahtlikega läbiviidud topeltpimedas, platseebokontrolliga EKG uuringus oli QT muutus võrreldes algväärtusega (Fridericia-korrigeerimine) 7,5 (90% CI 5,9...9,1) msec annusel 20 mg ööpäevas ja 16,7 (90% CI 15,0...18,4) msec annusel 60 mg ööpäevas (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### *Imendumine*

Tsitalopraam imendub peaaegu täielikult, sõltumata toidutarbimisest. Tsitalopraami maksimaalne kontsentratsioon ( $T_{max}$ ) saabub ligi 3 tundi pärast suukaudset manustamist. Suukaudse manustamise korral on ravimi biosaadavuseks ligikaudu 80%.

### *Jaotumine*

Tsitalopraam sedastatav jaotusruumala ( $V_d$ )<sub>β</sub> on ligikaudu 12...17 l/kg. Plasmavalkudega on tsitalopraamist ja selle peamistest metaboliitidest seotud alla 80%.

### *Biotransformatsioon*

Tsitalopraami metaboliseerumisel tekivad aktiivsed ühendid demetüültsitalopraam, didemetüültsitalopraam ja tsitalopraami lämmastikoksiid ning inaktiivne propioonhappe derivaat. Kõik aktiivsed metaboliidid on ka SSRI-d, kuigi nende aktiivsus jääb tsitalopraami omale alla. Peamine plasmafraktsioon moodustub muutumatust tsitalopraamist. Demetüültsitalopraami ja didemetüültsitalopraami kontsentratsioonid jäävad vastavalt vahemikku 30...50% ja 5...10% tsitalopraami kontsentratsioonist. Tsitalopraami biomuundumist demetüültsitalopraamiks vahendavad CYP2C19 (ligikaudu 60%), CYP3A4 (ligikaudu 30%) ja CYP2D6 (10%) subsüsteemid.

### *Eritumine*

Eliminatsiooni poolväärtusaeg  $T_{0,5\beta} = 1,5$  ööpäeva, süsteemne plasmakliirens Cl jääb vahemikku 0,3 kuni 0,4 l/min, suukaudne plasmakliirens  $Cl_{suukaudne} = 0,4$  l/min.

Maksa kaudu eritub 85% tsitalopraamist, ülejäänud 15% neerude kaudu. Ligi 12...23% ööpäevasest doosist eritub uriiniga muutumatu tsitalopraami kujul. Maksa (residuaalne) kliirens on ligikaudu 0,3 l/min, renaalne kliirens jääb vahemikku 0,05...0,08 l/min.

Farmakokineetika on lineaarne. Stabiilne plasmakontsentratsioon saabub 1...2 nädalaga. Ööpäevase annuse 40 mg manustamisel on keskmiseks plasmakontsentratsiooniks 300 nmol/l, kõikudes 165 ja 405 nmol/l vahel. Väljendunud seost tsitalopraami plasmasisalduse ja ravi- või kõrvaltoime vahel pole leitud.

### *Üle 65-aastased patsiendid*

Aeglasema ainevahetuse tõttu on eakamatel patsientidel täheldatud pikemat bioloogilist poolväärtusaega (1,5...3,75 ööpäeva) ning madalamaid kliirensiväärtusi (0,08...0,3 l/min). Stabiilse seisundi väärtused on eakamatel patsientidel võrreldes noorematega sarnaste annuste korral ligikaudu kahekordsed.

### *Maksafunktsiooni häired*

Tsitalopraam eritub häirunud maksafunktsiooniga patsientidel aeglasemalt. Tsitalopraami bioloogiline poolväärtusaeg ligikaudu kahekordistub ja stabiilse seisundi plasmasisaldus tõuseb ligi kaks korda võrreldes patsientidega, kelle maksafunktsioon on sarnase annuse manustamisel normaalne.

#### *Neerufunktsiooni häired*

Tsitalopraami eliminatsioon on kerge ja mõõduka neerufunktsiooni häire korral aeglustunud, kusjuures farmakokineetikas olulised muutused puuduvad. Siiani pole piisavalt teavet raske neerufunktsiooni häirega patsientide (kreatiniini kliirens alla 20 ml/min) ravi kohta.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Tsitalopraami ägeda toksilisuse aste on madal. Kroonilise toksilisuse uuringute käigus ei tuvastatud tsitalopraami terapeutiliste annuste kasutamisel kahjulikke toimeid.

Korduvtoksilisuse katsetes rottidega täheldati mitmete organite fosfolipidoosi. Pöörduv fosfolipidoos on teada mitmete lipofiilsete amiinide puhul, mille tulemusena ei teki morfoloogilisi ega funktsionaalseid muutusi. Fosfolipidoosi kliiniline tähtsus ei ole teada.

Embrüotoksilised uuringud rottidega näitasid, et suurtes annustes põhjustab tsitalopraam lootel skeleti anomaaliaid. Toime on arvatavasti seotud tsitalopraami farmakoloogilise aktiivsusega või seotud emasrotilt saadud mürgitusega. Potentsiaalne oht inimesele on teadmata.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Tableti sisu:*

laktoosmonohüdraat  
mikrokristalne tselluloos  
preželatiniseeritud maisitärklis  
kroskarmelloosnaatrium  
kolloidne ränidioksiid  
magneesiumstearaat

#### *Kilekate:*

Kattev kile Sepifilm 752 White (hüdroksüpropüülmetüülselluloos, mikrokristalne tselluloos, makrogoolstearaat 2000, titaandioksiid), makrogool 6000

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistmatu valge PVC/PVDC/ Al blisterpakend, papist karp.

Pakendi suurused: 20, 30, 50, 60, 90, 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ZENTIVA a.s.  
Einsteinova 24,  
851 01 Bratislava  
Slovakkia Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

CITALEC 10: 403102  
CITALEC 20: 403202

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.08.2006  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01.02.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud augustis 2014**