

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Citalopram Actavis, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Citalopram Actavis, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Citalopram Actavis 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 1 tablett sisaldab 24,99 mg tsitalopraamvesinikbromiidi, mis vastab 20 mg tsitalopraamile.
Citalopram Actavis 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 1 tablett sisaldab 49,98 mg tsitalopraamvesinikbromiidi, mis vastab 40 mg tsitalopraamile.

INN. *Citalopramum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Citalopram Actavis 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Ümmargused, valged, kaksikkumerad, mõlemalt poolt ja külgedelt poolitusjoonega õhukese polümeerikattega tabletid, diameetriga 8 mm.
Citalopram Actavis 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Ümmargused, valged, kaksikkumerad, mõlemalt poolt ja külgedelt poolitusjoonega õhukese polümeerikattega tabletid, diameetriga 10 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Depressioon.
Paanikahäire agorafobiaga või ilma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tsitalopraami tuleb manustada ühekordse suukaudse annusena kas hommikul või õhtul. Tablette võib võtta ilma või koos toiduga, kuid vedelikuga.

Lapsed ja noorukid vanuses kuni 18 eluaastat

Tsitalopraami ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 eluaasta kuna ohutus ja efektiivsus ei ole selles patsientide grupis tõestatud (vt lõik 4.4).

Depressiooni ravi

Täiskasvanud

Soovitatav suukaudne annus on 20 mg üks kord ööpäevas.

Sõltuvalt patsiendi reageerimisest ravile, võib annust suurendada kuni maksimaalse annuseni 40 mg ööpäevas.

Pärast ravi algust on antidepressiivse toime avaldumise algust oodata vähemalt kahe nädala pärast. Pärast sümptomite taandumist on vajalik ravi jätkamine vähemalt 4...6 kuu vältel.

Paanikahäire ravi

Täiskasvanud

Soovitatav suukaudne annus on 10 mg ööpäevas esimese nädala vältel, pärast mida võib annust suurendada 20 mg-ni ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi reageerimisest ravile, võib annust suurendada maksimaalselt kuni 40 mg ööpäevas.

Eakad (üle 65-aastased)

Soovitatav ööpäevane annus on pool soovituslikust annusest st 10 mg...20 mg manustatuna üks kord ööpäevas. Maksimaalne soovitatav annus eakatele on 20 mg ööpäevas.

Neerufunktsiooni langus

Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustuse korral ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens < 20 ml/min) patsientidel (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni langus

Algannus on 10 mg ööpäevas esimese kahe nädala vältel kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidele. Sõltuvalt patsiendi reageerimisest ravile, võib annust suurendada maksimaalselt 20 mg-ni ööpäevas. Soovitatav on ettevaatus ja eriti tähelepanelik annuse titreerimine raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Aeglased CYP2C19-kaudu metaboliseerijad

Teadaolevalt aeglastele CYP2C19 metaboliseerijatele on soovitatav algannus kahe esimese nädala jooksul 10 mg ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi individuaalsest reageerimisest ravile võib seejärel annust suurendada maksimaalselt kuni 20 mg-ni ööpäevas (vt lõik 5.2).

SSRI ärajätmisel täheldatud ärajätunähud

Tuleb hoiduda ravi järsust ärajätmisest. Kui ravi tsitalopraamiga lõpetatakse, tuleb annust ärajätunähtude riski vähendamiseks vähendada järk-järgult vähemalt 1...2-nädalase perioodi vältel (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui pärast annuse vähendamist või ravi ärajätmisel ilmnevad talumatuse sümptomid, tuleb kaaluda eelnevalt väljakirjutatud annuse juurde tagasi pöördumist. Seejärel võib arst jätkata annuse vähendamist, kuid pikema perioodi vältel.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- MAO (monoamiini oksüdaasi) inhibiitorid
 - Mõnel juhul meenutasid ilmnenu sümptomid serotoniinisündroomi.
 - Tsitalopraami ei tohi anda patsientidele, kes kasutavad monoamiini oksüdaasi inhibiitoreid (MAOI), sh selegiliini, ööpäevase annusega üle 10 mg.
 - Tsitalopraami ei tohi anda kahe nädala jooksul pärast pöördumatu toimega MAO inhibiitorite kasutamist või pöörduva toimega MAO inhibiitori (RIMA) kasutamist (MAOI ravimi omaduste

kokkuvõttes toodud aja jooksul). MAO inhibiitorit ei tohi kasutada 7 päeva pärast tsitalopraami võtmist (vt lõik 4.5).

- Tsitalopraam on vastunäidustatud kombinatsioonis linesoliidiga, välja arvatud juhul, kui on võimalus patsiendi hoolikaks jälgimiseks ja vererõhu monitooringuks (vt lõik 4.5).
- Tsitalopraam on vastunäidustatud teadaoleva QT-intervalli pikenedamisega või kaasasündinud pika QT sündroomiga patsientidel.
- Tsitalopraami koosmanustamine ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel

Lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei soovitata tsitalopraami kasutada. Kliinilistes uuringutes täheldati antidepressantidega ravitavatel lastel ja noorukitel võrreldes platseeboga sagedamini suitsidaalset käitumist (suitsiidi katseid ja suitsiidi mõtteid) ning vaenulikkust (peamiselt agressiivset, vasturääkivat käitumist ja viha). Kui lähtuvalt kliinilisest vajadusest võetakse siiski vastu otsus raviga alustada, tuleb patsienti väga hoolikalt suitsiidi sümptomite osas jälgida. Lisaks sellele puuduvad pikaajalise ohutuse andmed laste ja noorukite kasvu, vaimse küpsuse ja kognitiivsete funktsioonide ning käitumise kohta.

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 ilmnedes esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suurenedada.

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 koheselt arsti poole.

Akatiisia/psühhomotoorne rahutus

Selektiivsete serotoniini/noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite kasutamine on seotud akatiisia tekkega, mida iseloomustab subjektiivselt ebameeldiv või piinav rahutus ja vajadus liikuda, millega sageli kaasneb

võimetus rahulikult istuda või seista. Kõige sagedamini esineb see esimeste ravinädalate jooksul. Patsientidel, kellel taolised sümptomid tekivad, on annuse edasine suurendamine kahjulik.

Diabeet

Diabeetikutel võib ravi SSRI-ga muuta glükoosi taset veres. Insuliini ja/või suukaudsete suhkrutõve ravimite annust võib vajadusel korrigeerida.

Krambid

Antidepressantide kasutamisega võivad kaasned krambihood. Ravi peab katkestama kohe, kui patsiendil tekivad krambid.

Tsitalopraam-ravist tuleb hoiduda ebastabiilse epilepsiaga patsientide puhul ning epilepsia ravi saavate patsientide seisundit tuleb hoolikalt jälgida. Epilepsiahoogude sagenemisel tuleb tsitalopraamravi lõpetada.

SSRI-ravi ärajätmisel täheldatud ärajätunähud

Ravi lõpetamisel tekivad sageli ärajätunähud, eriti kui ravi lõpetatakse järsku (vt lõik 4.8). Haiguse kordumise vältimise kliinilises uuringus tsitalopraamiga esines kõrvaltoimeid 40% aktiivse ravi lõpetanud patsientidest ja 20% tsitalopraam-ravi jätkanud patsientidest.

Ärajätusümptomite risk võib sõltuda mitmetest teguritest, sealhulgas ravi kestvus ja annus ning selle vähendamise kiirus. Sageli on kirjeldatud peeringlust, tundlikkushäireid (sh paresteesia), unehäireid (sh unetus ja hirmuunenäod), agitatsiooni või ärevust, iiveldust ja/või oksendamist, treemorit, segasust, higistamist, peavalu, kõhulahtisust, südamepekslemist, emotsionaalset ebastabiilsust, ärrituvust ja nägemishäireid. Need sümptomid on üldjuhul kerged või mõõdukad, kuid mõnel patsiendil võivad need olla ka raskekujulised. Tavaliselt tekivad need esimestel päevadel pärast ravi ärajätmist, kuid neid sümptomeid on väga harva kirjeldatud patsientidel, kellel on kogemata jäänud annus manustamata. Sümptomid taanduvad tavaliselt iseeneslikult 2 nädala jooksul, kuigi võivad mõnel inimesel püsida kauem (2...3 kuud või enam). Seetõttu on soovitatav tsitalopraam jätta ära annust järkjärgult vähendades mitme nädala või kuu jooksul, vastavalt patsiendi vajadusele (vt lõik 4.2 „SSRI ärajätmisel täheldatud ärajätunähud“).

Elekter-krampravi (ETC)

Väheste kliiniliste kogemuste tõttu peaks tsitalopraami ordineerimisel olema ettevaatlik, kui patsient saab elekter-krampravi.

Mania

Tsitalopraami tuleb kasutada ettevaatlikkusega anamneesis esinenud maniakaal-depressiivse haigusega patsientidel. Võib toimuda üleminek maniakaalsesse faasi. Tsitalopraami ravi tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib maniakaalne psühhoos.

Hemorraagia

On teateid, et SSRI-d pikendavad veritsusaega ja/või võivad põhjustada järgmisi verejookse: ekhümoos, günekoloogiline verejooks, seedetrakti verejooks ja teised naha või limaskestade veritsused (vt lõik 4.8). Ettevaatus on vajalik SSRI kasutavate patsientide puhul, eelkõige kui samaaegselt kasutatakse ravimeid, mis teadaolevalt mõjutavad trombotsüütide funktsiooni või muid aineid, mis võivad suurendada verejooksu tekkeohtu, aga ka anamneesis veritsushäiretega patsientide puhul (vt lõik 4.5).

Serotoniinisündroom

Harva võib SSRI kasutavatel patsientidel tekkida serotoniinisündroom. Sümptomite kombinatsioon nagu agiteeritus, treemor, müokloonilised tõmbused ja hüpertermia võivad viidata selle sündroomi tekkele. Sellisel juhul tuleb koheselt tsitalopraamravi lõpetada ja alustada sümptomaatilise raviga.

Serotoninerkilised ravimid

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

Paradoksaalne ärevus

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

Psühhoos

Psüühikahäirete all kannatavate patsientide depressiooni ravi võib soodustada psühhoosi sümptomeid.

Hüponatreemia

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite kasutamisel on harva kirjeldatud hüponatreemiat, mis on arvatavasti tingitud antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomist (SIADH) ja mis on ravi katkestamisel pöörduv. Riskigruppi näivad kuuluvat eeskätt eakad naispatsiendid.

Liht-naistepuna

Kõrvaltoimeid võib sagedamini esineda tsitalopraami ja liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide samaaegsel kasutamisel. Seetõttu ei tohi tsitalopraami ja liht-naistepuna sisaldavaid preparaate koos kasutada (vt lõik 4.5).

Annuse kohaldamine

Ravi alguses võivad tekkida unetus ja agiteeritus. Sellisel juhul võib abi olla annuse kohandamisest.

QT-intervalli pikenemine

On leitud, et tsitalopraam põhjustab annusest sõltuvat QT-intervalli pikenemist. Turuletulekujärgselt on teatatud QT-intervalli pikenemisest ja ventrikulaarsest arütmias, sealhulgas *torsade de pointes* juhtudest, peamiselt naissoost patsientidel, hüpokaleemiaga või varasemalt esinenud QT-intervalli pikenemisega või teiste südamehaigustega 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, nagu hüpokaleemia ja hüpomagneseemia suurendavad pahaloomuliste arütmiate riski ning need tuleb korrigeerida enne tsitalopraam-ravi alustamist.

Kui ravitakse stabiilse südamehaigusega patsiente, tuleb enne tsitalopraam-ravi alustamist kaaluda EKG kontrolli.

Kui südame arütmiaid tekivad tsitalopraam-ravi ajal, tuleb ravi lõpetada ja läbi viia EKG-uuring.

Suletudnurga glaukoom

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

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

Vastunäidustatud kombinatsioonid

MAO-inhibiitorid

Tsitalopraami ja MAO inhibiitorite samaaegne kasutamine võib esile kutsuda raskeid kõrvaltoimeid, sh serotoniinisündroomi (vt lõik 4.3).

Tõsiseid ja vahel surmaga lõppevaid kõrvaltoimeid on esinenud patsientidel, kes on kasutanud selektiivset serotoniini tagasihaarde inhibiitorit (SSRI) kombinatsioonis MAO inhibiitoriga, k.a selektiivset MAO inhibiitorit selegiliini ja pöörduva toimega MAO inhibiitoreid linesoliidi ja moklobemiidi ning patsientidel, kes lõpetasid hiljuti ravi SSRI-ga ja alustasid MAO inhibiitoriga.

Mõnedel juhtudel tekkisid serotoniinisündroomile sarnased nähud. Serotoniinisündroomi sümptomid: hüpertermia, värin, diaforees, lihasrigiidsus, müokloonus, autonoomne ebastabiilsus koos võimalike kiirete kõikumistega elulistes funktsioonides, segasusseisund, ärrituvus ja agiteeritus. Kui seisund süveneb ja seda ei ravita, võib see raskemaks muutuda, tsentraalse hüpertermiaga kaasnevate mitmete elundite raske kahjustuse, deliiriumi ja kooma tagajärjel lõppeda surmaga.

QT-intervalli pikenemine

Tsitalopraami ja teiste QT-intervalli pikendavate ravimpreparaatidega ei ole farmakokineetika ja farmakodünaamika uuringuid läbi viidud. Vältida ei saa tsitalopraami aditiivset toimet nende preparaatega. Seega tsitalopraami ja QT-intervalli pikendavate ravimpreparaatide, nagu IA ja III klassi antiarütmikumid, antipsühhootikumid (nt fenotiasiini derivaadid, pimosiid, haloperidoon), tritsüklilised antidepressandid, teatud antimikroobsed preparaadid (nt sparfloksatsiin, moksifloksatsiin, erütromütsiin IV, pentamidiin, malaariavastased ravimid, eriti halofantriin), teatud antihistamiinikumid (astemisool, misolastiin) jne, kooskasutamine on vastunäidustatud.

Pimosiid

Üksikannusena 2 mg pimosiidi manustamine isikutele, keda raviti ratseemilise tsitalopraamiga 40 mg päevas 11 päeva vältel põhjustas pimosiidi AUC ja C_{max} 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. Tsitalopraami ja selegiliini (rohkem kui 10 mg ööpäevas) koosmanustamine 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 olema ettevaatlik. Rutiinset liitiumitaseme kontrolli tuleks jätkata nagu tavaliselt.

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).

Hemorraagia

Ettevaatus on vajalik patsientidega, kes saavad samaaegselt ravi antikoagulantidega, ravimitega, mis pärsivad trombotsüütide agregatsiooni, nt mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), atsetüülsalitsüülhape, dipüridamool ja tiklopidiin või teisi ravimeid (nt atüüpilised antipsühhootikumid), mis võivad tõsta verejooksu riski (vt lõik 4.4).

Krambiläve alandavad ravimid

SSRI-d võivad alandada krambiläve. Ettevaatlik tuleks olla, kui samaaegselt kasutatakse teisi ravimeid, mis võivad krambiläve alandada (nt antidepressandid, sh antidepressandid ja SSRI-d, neuroleptikumid (butürofenoonid, tioksanteenid), meflokiin, bupropioon ja tramadool).

EKR (elekter-krampravi)

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

Liht-naistepuna

Kõrvaltoimed võib sagedamini esineda tsitalopraami ja harilikku naistepunaürti sisaldavate taimsete preparaatide (*Hypericum perforatum*) samaaegsel kasutamisel (vt lõik 4.4). Farmakokineetilisi koostoimeid ei ole uuritud.

Alkohol

Alkoholi ja tsitalopraami farmakodünaamilist ja farmakokineetilist koostoimet pole tõestatud. Alkoholi tarbimist on siiski soovitatav ravimi võtmise ajal vältida.

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).

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 ning kliinilises praktikas on tsitalopraami manustamisel koos teiste ravimitega väga väike tõenäosus farmakokineetiliste koostoimete tekkeks.

Toit

Puuduvad andmed, et toit võiks mõjutata tsitalopraami imendumist või teisi farmakokineetilisi omadusi.

Teiste ravimite toime tsitalopraami farmakokineetikale

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

Liitum

Liitiumi ja tsitalopraami farmakokineetilise koostoime uuringus ei ilmnenud farmakokineetilisi koostoimeid.

Tsimetidiin, omeprasool ja teised CYP2C19 inhibiitorid

Tsimetidiin (tugev CYP2D6, 3A4 ja 1A2 inhibiitor) põhjustas tsitalopraami keskmise tasakaalukontsentratsiooni mõõduka tõusu. Tsimetidiini kombineeritud kasutamisel tsitalopraamiga on soovitatav olla ettevaatlik. Vajalikuks võib osutada annuse kohandamine.

Estsitalopraami (tsitalopraami aktiivne enantiomeer) manustamine koos 30 mg omeprasooliga (CYP2C19 inhibiitor) üks kord ööpäevas viis estsitalopraami plasmakontsentratsiooni mõõduka (ligikaudu 50%) suurenemiseni. Seega peab olema ettevaatlik, kui estsitalopraami kasutatakse koos CYP2C19 inhibiitorite (nt omeprasool, esomeprasool, fluvoksamiin, lansoprasool ja tiklopidiin) või tsimetidiiniga. Vajalikuks võib osutada tsitalopraami annuse vähendamise, mis peab lähtuma samaaegse ravi korral täheldatud kõrvaltoimetest.

Tsitalopraami toime teiste ravimite farmakokineetikale

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

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

Plasmavalkudega seondumise tasemel ei ole farmakokineetilisi koostoimeid oodata.

CYP2D6 inhibiitorid

Estsitalopraam (tsitalopraami aktiivne enantiomeer) on ensüümi CYP2D6 inhibiitor. Ettevaatus on soovitatav, kui tsitalopraami manustatakse samaaegselt koos ravimitega, mis metaboliseeruvad peamiselt selle ensüümi abil ja millel on kitsas terapeutiline indeks, nagu flekainiid, propafenoon ja metoprolool (kasutades südamepuudulikkuse korral) või mõned kesknärvisüsteemis toimivad ravimid, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP2D6 abil, nt antidepressandid nagu desipramiin, klomipramiin ja nortriptülliin või antipsühhootikumid nagu risperidoon, tioridasiin ja haloperidool. Annuse kohandamine võib olla vajalik. Tsitalopraami ja metoprolooli samaaegse manustamine näitas metoprolooli plasmakontsentratsiooni kahekordset suurenemist, samas puudus metoproloolil statistiliselt oluline mõju tervete vabatahtlike vererõhule ja pulsisagedusele.

Desipramiin, imipramiin

Farmakokineetilises uuringus tsitalopraami ega imipramiini tase ei muutunud, kuid suurenes imipramiini peamise metaboliidi desipramiini tase. Kui desipramiini manustati koos tsitalopraamiga, täheldati desipramiini plasmakontsentratsiooni suurenemist. Vajalikuks võib osutada desipramiini annuse vähendamise.

Levomepromasiin, digoksiin, karbamasepiin

Farmakokineetilisi koostoimeid ei leitud tsitalopraami ja levomepromasiini või digoksiini (eeldusel, et tsitalopraam ei indutseeri ega inhibeeri P-glükoproteiini), või karbamasepiini ja viimase metaboliidi karbamasepiinepoksiidi vahel.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Loomkatsete andmed on näidanud, et tsitalopraam mõjutab sperma kvaliteeti (vt lõik 5.3). Inimestel esinenud kõrvaltoimete teatised mõnede SSRI-dega on näidanud, et toime sperma kvaliteedile on pöörduv. Mõju inimese fertiilsusele ei ole senini täheldatud.

Rasedus

Suur hulk andmeid kasutamisest rasedatel naistel (rohkem kui 2500 tulemust) ei näita väärarenguid põhjustavat feto/vastsündinu toksilisust.. Siiski tohib tsitalopraami rasedatel kasutada ainult äärmise vajaduse korral ning pärast hoolikat kasu/riski kaalumist.

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

Kui tsitalopraami kasutamine jätkub raseduse viimases pooles, eriti kolmandal trimestril, tuleb vastsündinut jälgida. Raseduse ajal tuleb vältida ravi järsku katkestamist.

On olnud teateid ärajätunähtudest vastsündinutel, kelle emad olid kasutanud raseduse ajal SSRI-sid. 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 serotoninergilistele toimetele kui ärajätunähtudele. Enamikel juhtudel ilmnevad komplikatsioonid vahetult või varsti (<24 tundi) pärast sünnitust.

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tsitalopraamil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Psühhoaktiivsed ravimid võivad vähendada otsustusvõimet ja reageerimiskiirust. Patsiente tuleb nendest toimetest informeerida ja hoiatada, et nende sõiduki juhtimise või masinatega töötamise võime võivad olla häiritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Tsitalopraami kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ja mööduvad. Kõige rohkem väljenduvad need ravi esimestel nädalatel ning depressiivse seisundi taandumisel need tavaliselt nõrgenevad.

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 turuletulekujärgsel perioodil. Esinemissagedused on määratletud vastavalt MedDRA esinemissageduse määrale: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($\leq 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Eelistatud termin
Vere ja lümfisüsteemi häired	Teadmata	Trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	Teadmata	ADH liignõristuse sündroom
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu langus, kehakaalu langus, anoreksia
	Aeg-ajalt	Söögiisu suurenemine, kehakaalu tõus
	Harv	Hüponatreemia
	Teadmata	Hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired	Sage	Agiteeritus, libiido langus, ärevus, närvilisus, segasusseisund, ebanormaalne orgasm (naistel) ebanormaalsed unenäod, apaatia
	Aeg-ajalt	Agressiivsus, depersonalisatsioon, hallutsinatsioonid, mania, eufooria, suurenenud libiido
	Teadmata	Paanikahoog, bruksism, rahutus, suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine ²
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Somnolentsus, unetus, peavalu
	Sage	Treemor, paresteesia, peeringlus, tähelepanuhäired, migreen, amneesia
	Aeg-ajalt	Minestus
	Harv	<i>Grand mal</i> hood, düskineesia, maitsetundlikkuse häired
	Teadmata	Krambid, serotoniinisündroom, ekstrapüramidaalhäired, akatiisia, liigutushäired
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Müdüriaas
	Teadmata	Nägemishäired
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Tinnitus
Südame häired	Väga sage	Südamepekslemine
	Aeg-ajalt	Bradükardia, tahhükardia
	Teadmata	QT-intervalli pikenemine ¹ , supraventrikulaarne ja vatsakeste arütmia sh <i>torsade de pointes</i>
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon
	Harv	Verejooks
	Teadmata	Ortostaatiline hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Haigutamine, riniit, sinusiit
	Aeg-ajalt	Köha
	Teadmata	Epistaksis
Seedetrakti häired	Väga sage	Suukuivus, iiveldus
	Sage	Kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus, düspepsia,

		kõhuvalu, kõhupuhitus, suurenenud süljevoolus
	Teadmata	Seedetrakti verejooks (sh pärasoole verejooks)
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Hepatiit
	Teadmata	Kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Suurenenud higistamine
	Sage	Sügelus
	Aeg-ajalt	Urtikaaria, alopeetsia, lööve, purpur, valgustundlikkuse reaktsioonid
	Teadmata	Täppverevalumid, angioödeem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihaskoevalu, liigesvalu
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Polüuuria
	Aeg-ajalt	Kusepeetus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Impotentsus, ejakulatsiooni häired, ejakulatsiooni puudumine Naised: düsmenorröa
	Aeg-ajalt	Naised: menorraagia
	Teadmata	Naised: metrorraagia. Mehed: priapism, galaktorröa
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
	Aeg-ajalt	Tursed
	Harva	Palavik

Patsientide arv: tsitalopraam/platseebo = 1346/545

¹ QT-intervalli pikendamist ja ventrikulaarset arütmiaid, sh *torsade de pointes* on täheldatud turuletulekujärgsel perioodil, peamiselt naissoost patsientidel, hüpokaleemiaga või eelnevalt esinenud QT-intervalli pikendamisega või muude südamehaigustega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ja 5.1).

² tsitalopraami ravi ajal või peatselt pärast ravi lõpetamist on teatatud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest (vt lõik 4.4).

SSRI-ravi ärajätmisel täheldatud ärajätunähud

Tsitalopraami lõpetamisel tekivad sageli ärajätunähud, eriti kui ravi lõpetatakse järsku. Kõige sagedamini on kirjeldatud peeringlust, tundlikkushäireid (sh paresteesia), unehäireid (sh unetus ja hirmuunenäod), agiteeritust või ärevust, iiveldust ja/või oksendamist, treemorit, segasust, higistamist, peavalu, kõhulahtisust, südamepekslemist, emotsionaalset ebastabiilsust, ärrituvust ja nägemishäireid. Need sümptomid on üldjuhul kerged või mõõdukad ja taanduvad iseeneslikult, kuid mõnel patsiendil võivad need olla ka raskekujulised ja/või kauapüsivad. Seetõttu on soovitatav, et kui tsitalopraam-ravi ei ole enam vajalik, tuleb see lõpetada annust järk-järgult vähendades (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Luumurrud

Epidemioloogilised uuringud, peamiselt läbi viidud 50-aastaste ning vanemate patsientidega, näitavad SSRI ja TCA ravi saanud patsientidel suurenenud luumurdude riski. Toimemehhanism ei ole teada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Toksilisus

Ulatuslikud kliinilised andmed tsitalopraami üleannustamise kohta on piiratud ja paljudel juhtudel on tegemist teiste ravimite/alkoholi samaaegse üleannustamisega. On registreeritud ainult tsitalopraami üleannustamisega seotud surmaga lõppenud juhtumeid, ehkki enamus surmaga lõppenud juhtudest on olnud seotud teiste ravimite samaaegse üleannustamisega.

Sümptomid

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

Harva on täheldatud rabdomüolüüsi.

Ravi

Spetsiifiline antidoot puudub. Ravi peab olema sümptomaatiline ja üldtoetav. Kaaluda tuleb aktiveeritud söe ja lahtistite (nagu naatriumsulfaat) kasutamist ning maoloputust. Kui patsient ei ole teadvusel, tuleb kasutada intubeerimist. Tuleb jälgida EKG-d ja elulisi näitajaid.

Südame paispuudulikkusega /bradüarütmia, samaaegselt teisi QT-intervalli pikendavaid ravimpreparaate kasutavate või metabolismihäiretega, nt maksakahjustusega, patsientidel on soovitatav üleannuse korral läbi viia EKG monitooring.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antidepressandid
ATC-kood: N06AB04.

Tsitalopraam on tugeva ja selektiivse toimega antidepressant, 5-hüdroksütrüptamiini (5-HT, serotoniin) tagasihaarde inhibiitor.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised omadused

Tsitalopraami 5-HT tagasihaaret pärssiv toime ei tekita pikaajalise ravi jooksul tolerantsust. Antidepressiivne toime on tõenäoliselt tingitud serotoniini tagasihaarde valikulisest pärssimisest ajukoos. Tsitalopraam ei avalda praktiliselt mingit toimet noradrenaliini, dopamiini ja gamma-aminovõihappe neuronaaelsele tagasihaardele. Tsitalopraamil puudub või on väga nõrk toime koliinergilistele, histamiinergilistele, adrenaliinergilistele, serotoniinergilistele ja dopamiinergilistele retseptoritele. Tsitalopraam on bitsükliiline isobensofuraanderivaat, mis ei kuulu keemiliselt tritsükliiliste, tetratsükliiliste jt turustatavate antidepressantide gruppi. Tsitalopraami peamised metaboliidid on samuti selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, kuid nõrgema toimega. Metaboliidid ei mõjuta antidepressiivset toimet.

Topeltpimedas, platseebokrolliga EKG uuringus tervete vabatahtlikega oli QTc muutus võrreldes algväärtusega (Fridericia-korrektuur) 7,5 (90% CI 5,9...9,1) msek annusega 20 mg ööpäevas ja 16,7 (90% CI 15,0...18,4) msek annusega 60 mg ööpäevas (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tsitalopraam imendub suukaudsel manustamisel kiiresti: maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub keskmiselt 4 (1...7) tunni pärast. Toit ei mõjuta ravimi imendumist. Biosaadavus suukaudsel manustamisel on ligikaudu 80%.

Jaotumine

Näiv jaotusruumala on 12...17 l/kg. Tsitalopraami ja tema metaboliitide seundumine plasmavalkudega on alla 80%.

Biotransformatsioon

Tsitalopraam lammutatakse demetüülsitalopraamiks, didemetüülsitalopraamiks, tsitalopraam-N-oksiidiks ja desaminopropioonhappe derivaadiks. Propioonhappe derivaat on farmakoloogiliselt inaktiivne. Demetüülsitalopraam, didemetüülsitalopraam ja tsitalopraam-N-oksiid on selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, kuid nõrgema toimega kui lähteühend. Peamine metabolismis osalev ensüüm on CYP2C19. Võimalik on ka mõningane CYP3A4 ja CYP2D6 kaasatus.

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 1,5 päeva. Pärast süsteemset manustamist on plasma kliirens ligikaudu 0,3...0,4 l/min ja suukaudsel manustamisel ligikaudu 0,4 l/min. Tsitalopraam eritub peamiselt maksa kaudu (85%), kuid vähesel määral ka ka neerude kaudu (15%). Sõltuvalt tsitalopraami manustatud annusest eritub muutumatul kujul neerude kaudu 12...13%. Hepaatileine kliirens on ligikaudu 0,3 l/min ja renaalne kliirens 0,05...0,08 l/min.

Püsikontsentratsioon saavutatakse 1...2 nädala pärast. Püsikontsentratsiooni ja manustatud annuse vahel on näidatud lineaarset sõltuvust. Annusega 40 mg päevas saavutatakse keskmine plasmakontsentratsioon umbes 300 nmol/l. Tsitalopraami plasmakontsentratsiooni ja ravivastuse või kõrvaltoimete vahel puudub selge seos.

Patsientide iseloomustus

Eakad (üle 65-aastased)

Eakatel patsientidel pikeneb plasma poolväärtusaeg ja väheneb kliirens aeglustunud ainevahetuse tõttu.

Maksafunktsiooni häired

Tsitalopraami eritumine on aeglasem maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Tsitalopraami plasma poolväärtusaeg on ligikaudu korda pikem ja püsikontsentratsioon ligikaudu 2 korda kõrgem kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel.

Neerufunktsiooni häired

Tsitalopraami eritumine on aeglasem kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel, farmakokineetilisi muutusi ei täheldatud. Puuduvad andmed raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens alla 20 ml/min) patsientide kohta.

Polümorfism

Halvasti CYP2C19-kaudu metaboliseerijatel on täheldatud estsitalopraami kaks korda suuremaid plasmakontsentratsioone võrreldes kiiresti metaboliseerijatega. Omastatavuses olulisi muutusi CYP2D6-kaudu halvasti metaboliseerijatel ei täheldatud (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Uuringud laboratoorsete loomadega ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

See põhineb konventsionaalsetel farmakoloogilise ohutuse uuringutel ning korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ning kartsinogeensuse uuringutel. Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel jälgiti fosfolipidoosi erinevates organites. Pöörduv fosfolipidoos on teada mitmete lipofiilsete amiinide puhul, mille tulemusena ei teki morfoloogilisi ega funktsionaalseid muutusi. Selle toime 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 olla emasloomale toksilise toime kaudne efekt. Potentsiaalne oht inimesele on teadmata.

Andmed loomkatsetest on näidanud, et tsitalopraam kutsub esile fertiilsusindeksi ja rasedusindeksi vähenemist, implantatsiooni arvu vähenemist ja ebanormaalset spermat ekspositsiooni juures, mis ületab tugevalt ekspositsiooni inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mannitool

Mikrokristalne tselluloos

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Polümeerikate:

Hüpromelloos

Makrogool 6000

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Citalopram Actavis 20 mg ja 40 mg tabletid on pakendatud PVC/PVDC/Al blistritesse.

Pakendi suurused: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 ja 100 tabletti pakendis.
100x1 üheannuselised blistrid.
HDPE-tablettide pakend LDPE-korgiga.
Pakendi suurused: 30, 60, 100, 250 või 500 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi kasutamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Nordic A/S.,
Ørnegårdsvej 16,
DK-2820 Gentofte,
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBRID

20 mg tabletid: 491305
40 mg tabletid: 491605

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.09.2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.02.2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2013