

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Citalex[®], 10 mg, film tablete

Δ

Citalex[®], 20 mg, film tablete

INN: citalopram

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg ili 20 mg citaloprama (u obliku citalopram-hidrobromida).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Citalex, 10 mg: okrugle, bikonveksne film tablete, bele boje, prečnika 6 mm.

Citalex, 20 mg: okrugle, bikonveksne film tablete, bele boje, sa utisnutom podeonom linijom sa obe strane i na zidovima film tablete, prečnika 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje depresije u inicijalnoj fazi i terapija održavanja u cilju sprečavanja mogućeg relapsa/recidiva. Lečenje paničnog poremećaja, sa agorafobijom ili bez nje.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Epizoda velike depresije

Odrasli:

Citalopram se primenjuje u pojedinačnoj dozi od 20 mg dnevno. U zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta, doza citaloprama se može povećati na maksimalnih 40 mg dnevno. Generalno, poboljšanje kod pacijenta počinje nakon jedne nedelje, ali može postati primetno tek nakon druge nedelje terapije.

Kao i u slučaju svih antidepresiva, doziranje bi trebalo kontrolisati i prilagođavati, ukoliko je neophodno, u okviru 3 do 4 nedelje nakon otpočinjanja terapije, a nakon toga kada je klinički prihvatljivo. Iako potencijal za neželjene reakcije može biti povećan pri većim dozama, ukoliko se nakon nekoliko nedelja primene preporučene doze zapazi neodgovarajući odgovor, neki pacijenti mogu imati koristi od povećanja doze na maksimalnih 40 mg dnevno (videti odeljak 5.1). Prilagođavanja doze bi trebalo sprovoditi oprezno i na individualnoj bazi, kako bi pacijent uvek unosio minimalnu efektivnu dozu.

Pacijente sa depresijom bi trebalo lečiti tokom dovoljno dugog perioda od najmanje 6 meseci, kako bi se obezbedilo povlačenje svih simptoma.

Panični poremećaj

Odrasli:

Pojedinačna *per os* doza od 10 mg se preporučuje tokom prve nedelje pre povećanja doze na 20 mg dnevno. U zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta, doza se može povećati na najviše 40 mg dnevno. Pacijenti bi trebalo da otpočnu terapiju dozom od 10 mg dnevno i da je zatim postepeno povećavaju u partijama od po 10 mg, prema odgovoru pacijenta, do postizanja preporučene doze. Preporučuje se niska početna doza kako bi se smanjilo potencijalno pogoršanje simptoma paničnog poremećaja, koje se, kako se generalno smatra, ranije javlja u terapiji ovog oboljenja. Iako pri većim dozama potencijal za ispoljavanje neželjenih dejstava može biti povećan, ukoliko se nakon nekoliko nedelja terapije preporučenim dozama zapazi neadekvatan odgovor pacijenta, kod nekih se može očekivati benefit od postepenog povećanja doze do maksimalnih 40 mg dnevno (odjeljak 5.1). Prilagođavanje doza bi trebalo oprezno sprovesti kod svakog pacijenta pojedinačno, kako bi se pacijenti održali na najnižoj efektivnoj dozi. Kod pacijenata sa paničnim poremećajem trebalo bi primenjivati terapiju dovoljno dugo kako bi se obezbedilo da su bez simptoma. Ovaj period može iznositi nekoliko meseci ili duže.

Stariji pacijenti (> 65 godina):

Kod starijih pacijenata dozu treba smanjiti na polovinu preporučene doze, npr. 10-20 mg dnevno. Preporučena maksimalna doza kod starijih pacijenata iznosi 20 mg dnevno.

Deca i adolescenti (mleđi od 18 godina):

Citalopram se ne sme primenjivati kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina (videti odeljak 4.4).

Odrasli:

Citalopram se primenjuje kao pojedinačna oralna doza od 20 mg dnevno. U zavisnosti od odgovora svakog pojedinačnog pacijenta, doza se može povećavati do maksimalnih 40 mg dnevno.

Smanjena funkcija jetre:

Preporučuje se inicijalna doza od 10 mg dnevno tokom prve dve nedelje terapije kod pacijenata sa blago do umereno oštećenom funkcijom jetre. U zavisnosti od odgovora kod svakog pacijenta ponaosob, doza se može povećati na maksimalnih 20 mg dnevno. Preporučuje se oprez i veoma pažljiva titracija doze kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Smanjena funkcija bubrega:

Nije potrebno prilagođavanje doze ukoliko pacijent ima blago do umereno smanjenu funkciju bubrega. Nema raspoloživih podataka o doziranju kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 20 mL/min).

Slabi metabolizatori CYP2C19 izoenzima:

Preporučuje se primena inicijalne doze od 10 mg dnevno tokom prve dve nedelje terapije kod pacijenata za koje se zna da su slabi metabolizatori CYP2C19 izoenzima. Doza se može povećati do maksimalnih 20 mg dnevno u zavisnosti od odgovora individualnog pacijenta (videti odeljak 5.2).

Simptomi obustave koji se zapažaju pri prekidu primene

Treba izbegavati nagli prestanak primene citaloprama. Prilikom prekida primene dozu treba postepeno smanjivati u intervalima od jedne do dve nedelje kako bi se smanjio rizik od ispoljavanja reakcija obustave (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza i odeljak 4.8 Neželjena dejstva). Ukoliko se tokom smanjenja doza u okviru obustave terapije jave simptomi koji se ne mogu tolerisati, treba razmotriti nastavak primene prethodno propisane doze. U skladu sa tim, lekar može nastaviti sa smanjenjem doze, ali sa još postepenijim i sporijim tempom smanjenja doza.

Način primene

Citalopram se primenjuje u pojedinačnoj dnevnoj dozi. Citalopram se može uzimati u bilo koje doba dana nezavisno od obroka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na citalopram ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka navedenih u odeljku 6.1.
- Inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI)
U pojedinim slučajevima su se ispoljavali simptomi slični serotoninском sindromu.
Citalopram ne smeju uzimati pacijenti koji su na terapiji MAO inhibitorima, uključujući selegilin, u dnevnim dozama koje prevazilaze 10 mg/dan.
Citalopram se ne sme uzimati najmanje 14 dana nakon prekida primene ireverzibilnih MAOI ili izvesno vreme nakon prekida primene reverzibilnih MAOI (RIMA), kako je navedeno u uputstvu za lekove iz klase RIMA.
MAO inhibitore ne treba uvoditi u terapiju do nedelju dana nakon prestanka primene citaloprama (videti odeljak 4.5).
- Citalopram je kontraindikovan u kombinaciji sa linezolidom, osim ukoliko postoje načini za pažljivo praćenje i kontrolisanje krvnog pritiska (videti odeljak 4.5).
- Citalopram je kontraindikovan kod pacijenata sa poznatim produženjem QT-intervalu ili kongenitalnom produženim QT intervalom.
- Citalopram je kontraindikovan u istovremenoj primeni sa lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je udružena sa povećanjem rizika od suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida (događaja povezanih sa suicidom). Rizik postoji sve do ispoljavanja značajne remisije. S obzirom na to da do poboljšanja ne dolazi tokom prvih nekoliko nedelja terapije, potrebno je pažljivo pratiti pacijente do trenutka ispoljavanja poboljšanja. Postoji opšte kliničko iskustvo da je rizik od suicida veći tokom ranih faza lečenja.

Druga psihijatrijska stanja u kojima se citalopram propisuje takođe mogu biti udružena sa povećanim rizikom od događaja povezanih sa suicidom. Osim toga, ova stanja mogu ispoljiti komorbiditet sa velikim depresivnim poremećajem. Istovetne mere opreza koje se sprovode kod pacijenata sa velikom depresivnom epizodom bi takođe trebalo da važe kod pacijenata sa drugim psihijatrijskim oboljenjima.

Pacijenti sa događajima povezanim sa suicidom u anamnezi ili pacijenti kod kojih postoji značajni stepen suicidalnih ideacija pre otpočinjanja lečenja su pod povećanim rizikom od suicidalnih misli ili pokušaja suicida, i trebalo bi da budu pažljivije praćeni tokom lečenja. Meta-analiza placebo-kontrolisanih kliničkih ispitivanja antidepresivnih lekova kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim oboljenjima je pokazala povećani rizik od suicidalnog ponašanja tokom primene antidepresiva u poređenju sa placeboom u grupi pacijenata mladih od 25 godina.

Potreban je pažljivi nadzor pacijenata tokom terapije, naročito onih sa visokim rizikom i tokom uvođenja leka u terapiju ili prilikom promene doza. Pacijente i njihove negovatelje treba upozoriti o potrebi praćenja bilo kakvog pogoršanja kliničkog stanja, pojave suicidalnih misli ili suicidalnog ponašanja i neobičnih promena u ponašanju i savetovati da u slučaju pojave navedenih simptoma odmah zatraže pomoć lekara.

Upotreba kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina

Citalopram ne treba koristiti u terapiji kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Ponašanje povezano sa suicidalnim tendencijama (pokušaj samoubistva i suicidalne misli), kao i ispoljavanje agresije (prevashodno agresivnost, suprotstavljanje autoritetima i ljutnja) je u kliničkim studijama češće zapaženo kod dece i adolescenata lečenih antidepresivima u poređenju sa decom lečenom placebom. Ukoliko se ipak na osnovu kliničkih potreba donese odluka o otpočinjanju lečenja u ovoj populaciji, potrebno je pažljivo pratiti pacijenta radi detekcije ispoljavanja suicidalnih simptoma. Takođe, nedostaju podaci o dugoročnoj bezbednosti kod dece i adolescenata koji razmatraju rast, sazrevanje i kognitivno-bihejvioralni razvoj.

Stariji pacijenti:

Potreban je oprez tokom terapije starijih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Smanjena funkcija jetre i bubrega

Potreban je oprez tokom terapije kod pacijenata sa smanjenom funkcijom jetre ili bubrega (videti odeljak 4.2).

Paradoksalna anksioznost:

Kod pojedinih pacijenata sa paničnim poremećajem mogu se intenzivirati simptomi anksioznosti na početku terapije antidepresivima. Ova paradoksalna reakcija se obično preklapa sa prve dve nedelje terapije. Preporučuje se primena niže početne doze kako bi se smanjila mogućnost nastanka paradoksalnih anksiozenih efekata (videti odeljak 4.2).

Hiponatremija

Hiponatremija, verovatno zbog neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH), je prijavljivana kao neželjeno dejstvo čija je učestalost retka i generalno reverzibilna po prekidu terapije. Naročito su starije pacijentkinje izložene visokom riziku.

Akatizija/psihomotorni nemir

Primena citaloprama je udružena sa pojavom akatizije, koja se karakteriše subjektivno neprijatnim ili ometajućem nemirom i čestom potrebom za mrđanjem, udruženo sa nemogućnošću da se sedi ili stabilno stoji. Ovo stanje se najčešće dešava tokom prvih nekoliko nedelja terapije. Kod pacijenata kod kojih se jave ovi simptomi, povećanje doze može biti štetno.

Manija

Kod pacijenata sa manično-depresivnom bolešću može doći do promene stanja pacijenata prema maničnoj fazi. Primenu citaloprama treba obustaviti kod svakog pacijenta kod koga se ispolji manična faza.

Konvulzije

Upotreba antidepresiva nosi potencijalni rizik od razvoja konvulzija. Upotrebu citaloprama bi trebalo obustaviti kod svakog pacijenta kod koga se jave konvulzije. Upotrebu citaloprama treba izbegavati kod pacijenata sa nekontrolisanom epilepsijom, a pacijente sa kontrolisanom epilepsijom treba pažljivo pratiti. Primenu citaloprama treba obustaviti ukoliko postoji porast učestalosti epileptičnih napada.

Dijabetes

Kod pacijenata sa dijabetesom, terapija SSRI može dovesti do izmene kontrole glikemije. Trebalo bi prilagoditi doziranje insulina i/ili oralnih hipoglikemika.

Glaukom zatvorenog ugla

Lekovi iz grupe SSRI uključujući citalopram mogu imati uticaj na veličinu zenice, što dovodi do midrijaze. Midrijatični efekat ima potencijal da suzi ugao koji dužica zaklapa sa Šlemovim kanalom što dovodi do povećanog intraokularnog pritiska i glaukoma zatvorenog ugla, što je posebno izraženo kod predisponiranih pacijenata. U skladu sa tim, citalopram treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa glaukomom zatvorenog ugla ili uopšte glaukomom u anamnezi.

Serotoninski sindrom

U retkim slučajevima je tokom primene lekova iz grupe SSRI prijavljivan serotoninski sindrom. Kombinacija simptoma kao što su agitacija, tremor, mioklonus i hipertermija može ukazivati na razvoj ovog stanja (videti odeljak 4.5). Terapiju citalopramom treba odmah prekinuti i primeniti simptomatsku terapiju ukoliko se jave tegobe.

Serotonergički lekovi

Citalopram ne treba koristiti zajedno sa lekovima koji imaju serotonergičko dejstvo kao što je sumatriptan ili drugi lekovi iz grupe triptana, tramadol, oksitriptan i triptofan.

Hemoragija

Tokom primene lekova iz grupe SSRI zabeležene su prijave o produženom vremenu krvarenja kod pacijenata i/ili poremećajima krvarenja kao što su ekhimoze, ginekološke hemoragije, gastrointestinalno krvarenje i druga kutana ili mukozna krvarenja (videti odeljak 4.8). Savetuje se oprez kod pacijenata koji primenjuju SSRI, naročito tokom istovremene primene sa aktivnim supstancama koje mogu povećati rizik od krvarenja kao i kod pacijenata sa istorijom poremećaja krvarenja (videti odeljak 4.5).

Elektrokonvulzivna terapija (ECT)

Nema dovoljno kliničkog iskustva u pogledu istovremene primene citaloprama i elektrokonvulzivne terapije, u skladu s tim savetuje se oprez.

Reverzibilni, selektivni MAO-A inhibitori

Za sve informacije o istovremenoj terapiji sa neselektivnim, ireverzibilnim MAO inhibitorima, videti odeljak 4.5.

*Kantarion (*Hypericum perforatum*)*

Neželjena dejstva se mogu češće javiti tokom istovremene primene citaloprama i biljnih preparata koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*). U skladu sa tim, biljne preparate na bazi kantariona ne treba primenjivati za vreme terapije citalopramom (videti odeljak 4.5).

Simptomi obustave koji se zapažaju po prekidu terapije

Simptomi obustave je često javljaju nakon prekida terapije, naročito ukoliko je primena leka naglo prekinuta (videti odeljak 4.8). U kliničkoj studiji prevencije recidiva sa citalopramom, neželjena dejstva nakon

prestanaka primene leka primećena su kod 40% pacijenata u odnosu na 20% kod pacijenata koji su nastavili primenu citaloprama.

Rizik od ispoljavanja simptoma obustave može zavisiti od nekoliko faktora uključujući trajanje lečenja i primenjenu dozu, kao i procenat smanjenja doze u fazi obustave. Vrtoglavica, senzorni poremećaji (uključujući parestezije i poremećaje sna –insomniju i košmare), agitaciju ili anksioznost, mučninu i/ili povraćanje, tremor, konfuziju, preznojavanje, glavobolju, dijareju, palpitacije, emocionalnu nestabilnost, iritabilnost i vizuelne smetnje su najčešće prijavljivana neželjena dejstva. Generalno su ovi simptomi blagog do umerenog karaktera; međutim, kod nekih pacijenata mogu biti i intenzivniji. Obično se javljaju tokom prvih nekoliko dana od prekida uzimanja leka, ali postoje veoma retki izveštaji o pojavi sličnih simptoma kod pacijenata koji su nenamerno propustili dozu. Obično su ovi simptomi samoograničavajući i iščezavaju tokom dve nedelje, iako kod nekih pacijenata mogu trajati i duže (2-3- meseca ili više). U skladu s tim se preporučuje da se primena citaloprama postepeno smanjuje tokom nekoliko nedelja ili meseci, u zavisnosti od odgovora pacijenta (videti deo „Simptomi obustave koji se zapažaju pri prekidu primene“, odeljak 4.2).

Psihoze

Terapija psihotičnih pacijenata sa depresivnim epizodama može pojačati psihotične simptome.

Produženje QT intervala

Za citalopram je utvrđeno da uzrokuje dozno-zavisno produženje QT intervala. Zabeleženi su slučajevi produženja QT intervala i ventrikularne aritmije uključujući *torsades de pointes* tokom perioda postmarketinškog praćenja, pretežno kod pacijenata ženskog pola, naročito ukoliko je bila prisutna hipokalemija, ili postojeće produženje QT intervala ili drugo kardiološko oboljenje (videti odeljke 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Savetuje se oprez kod pacijenata sa značajnom bradikardijom ili kod pacijenata sa nedavnim akutnim infarktom miokarda ili nekompenzovanom srčanom insuficijencijom.

Poremećaji elektrolita kao što su hipokalemija i hipomagnezija povećavaju rizik od malignih aritmija i trebalo bi ih korigovati pre otpočinjanja terapije sa citalopramom.

Ukoliko se leče pacijenti sa stabilnim kardiološkim oboljenjem, trebalo bi uraditi EKG analizu pre početka lečenja. EKG praćenje se savetuje u slučaju predoziranja ili stanja izmenjenog metabolizma sa povećanjem maksimalnih koncentracija leka u krvi, npr. kod poremećaja jetre.

Ukoliko se jave znaci srčanih aritmija tokom terapije citalopramom, potrebno je obustaviti terapiju i uraditi EKG.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Na farmakodinamskom nivou, prijavljeni su slučajevi pojave serotoninskog sindroma sa citalopramom, moklobemidom i buspironom.

Kontraindikovane kombinacije:

MAO-inhibitori

Istovremena primena citaloprama i MAO inhibitora može dovesti do ozbiljnih neželjenih dejstava, uključujući serotoninski sindrom (videti odeljak 4.3).

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih i ponekad reakcija sa smrtnim ishodom kod pacijenata koji su dobijali lekove iz grupe selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI) u kombinaciji sa inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI), uključujući ireverzibilne MAOI selegilin i reverzibilne MAOI linezolid i moklobemid, kao i kod pacijenata koji su nedavno prestali sa primenom SSRI i koji su otpočeli terapiju MAOI.

U pojedinim slučajevima, simptomatologija je odgovarala simptomima serotoninskog sindroma. Simptomi interakcije aktivne supstance sa MAOI uključuju agitaciju, tremor, mioklonus i hipertermiju.

Produženje QT intervala:

Nisu sprovedene farmakokinetičke i farmakodinamske studije između citaloprama i drugih lekova koji produžavaju QT interval. Ne može se isključiti aditivno dejstvo citaloprama i ovih lekova. U skladu sa tim, istovremena primena citaloprama sa lekovima koji produžavaju QT interval kao što su antiaritmici klase IA i III, zatim antipsihotici (npr. derivati fenotiazina, pimozid, haloperidol), triciklični antidepresivi, određeni antimikrobni lekovi (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, i.v. eritromicin, pentamidin, zatim antimalarijski lekovi naročito halofantrin), određeni antihistaminici (astemizol, mizolastin) itd. je kontraindikovana.

Pimozid

Istovremena primena pimozida u pojedinačnoj dozi od 2 mg ispitanicima koji su lečeni racemskim citalopramom u dozi od 40 mg dnevno tokom 11 dana, uzrokovala je porast parametara PIK i C_{max} pimozida, iako taj nalaz nije bio konzistentan u toku izvođenja studije. Istovremena primena pimozida i citaloprama je dovela do srednjeg povećanja QTc intervala za približno 10 ms. Usled interakcije zabeležene tokom primene niskih doza pimozida, istovremena primena citaloprama i pimozida je kontraindikovana.

Kombinacije koje zahtevaju posebne mere opreza

Selegilin (selektivni MAO-B inhibitor)

Studije farmakokinetičkih/farmakodinamskih interakcija u kojima su istovremeno primenjivani citalopram (20 mg dnevno) i selegilin (selektivni MAO B inhibitor, u dozi od 10 mg dnevno) nije pokazala postojanje klinički relevantnih interakcija. Istovremena primena citaloprama i selegilina (u dozama iznad 10 mg dnevno) je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Serotonergički lekovi:

Litijum i triptofan

Nisu zabeležene farmakodinamske interakcije tokom kliničkih studija u kojima je citalopram primenjivan istovremeno sa litijumom. Međutim, postoje podaci o pojačanom dejstvu kada se SSRI primenjuju sa litijumom ili triptofanom tako da je potrebno sa oprezom sprovoditi istovremenu primenu citaloprama sa ovim lekovima. Uobičajeno bi trebalo sprovoditi rutinsko praćenje koncentracije litijuma u krvi.

Istovremena primena sa serotonergičkim lekovima (npr. tramadol, sumatriptan) može dovesti do pojačanja efekata povezanih sa serotonergičkom transmisijom.

Dok dodatne informacije ne budu raspoložive, istovremena primena citaloprama i agonista 5-HT receptora (sumatriptan i drugi triptani) se ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

*Kantarion (*Hypericum perforatum*)*

Mogu se javiti dinamske interakcije između SSRI i biljnih lekova koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*) što rezultira povećanjem učestalosti neželjenih dejstava (videti odeljak 4.4). Farmakokinetičke interakcije nisu ispitivane.

Hemoragija

Kod pacijenata koji se istovremeno leče antikoagulansima kao i lekovima koji utiču na funkciju trombocita (kao što su NSAID, acetilsalicilna kiselina, dipiridamol, tiklopidin ili drugi lekovi (npr. atipični antipsihotici), zahteva se poseban oprez, jer postoji mogućnost od nastanka hemoragije (videti odeljak 4.4).

ECT (elektrokonvulzivna terapija)

Ne postoje kliničke studije koje utvrđuju rizik ili korist od kombinovane primene elektrokonvulzivne terapije (ECT) i citaloprama (videti odeljak 4.4).

Alkohol

Nisu zabeležene farmakodinamske ili farmakokinetičke interakcije između citaloprama i alkohola. Međutim, ne preporučuje se istovremena primena citaloprama i alkohola.

Lekovi koji uzrokuju hipokalemiju i hipomagnezemiju

Savetuje se oprez prilikom istovremene primene lekova koji imaju potencijal izazivanja hipokalemije/hipomagnezemije, s obzirom na to da ova stanja povećavaju rizik od ispoljavanja malignih aritmija.

Lekovi koji smanjuju prag za razvoj konvulzija

SSRI smanjuju prag za nastanak konvulzija. Savetuje se oprez kada se istovremeno primenjuju drugi lekovi sa potencijalom za smanjenje praga za pojavu konvulzija (npr. antidepresivi (SSRI), neuroleptici (klase butirofenona i tioksantena), meflohin, bupropion i tramadol).

Farmakokinetičke interakcije

Biotransformacija citaloprama do demetilcitaloprama je posredovana izoenzimima citohrom P450 sistema, i to: CYP2C19 (oko 38%), zatim CYP3A4 (oko 31%) i CYP2D6 (oko 31%). Činjenica da citalopram metaboliše više od jednog izoenzima govori u prilog tome da je inhibiciju njegove biotransformacije teško postići, jer se inhibicija jednog enzima kompenzuje aktivnošću drugog. U skladu sa tim, istovremena primena citaloprama sa drugim lekovima u kliničkoj praksi nudi veoma malu mogućnost za razvoj farmakokinetičkih interakcija između lekova.

Hrana

Nije ustanovljeno da na resorpciju i druge farmakokinetičke parametre hrana ima bilo kakav uticaj.

Uticaj drugih lekova na farmakokinetiku citaloprama

Istovremena primena sa ketokonazolom (snažan CYP3A4 inhibitor) nije dovela do izmene farmakokinetike citaloprama. Studija farmakokinetičkih interakcija između litijuma i citaloprama nije ukazala na postojanje bilo kakvih farmakokinetičkih interakcija (videti prethodni tekst).

Cimetidin

Cimetidin (potentni CYP2D6, 3A4 i 1A2 inhibitor) dovodi do umerenog porasta srednjih vrednosti u stanju ravnotežne koncentracije citaloprama. Savetuje se poseban oprez kada se citalopram primenjuje u kombinaciji sa cimetidinom. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

Istovremena primena escitaloprama (farmakološki aktivni enantiomer citaloprama) sa omeprazolom u dozi od 30 mg jednom dnevno (inhibitor CYP2C19) je dovela do umerenog (oko 50%) porasta koncentracija escitaloprama u plazmi. Prema tome, potreban je oprez kada se escitalopram primenjuje istovremeno sa inhibitorima CYP2C19 izoenzima (npr. omeprazol, esomeprazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) ili cimetidin. Smanjenje doze citaloprama može biti neophodno, na bazi praćenje incidence neželjenih dejstava tokom istovremene primene.

Metoprolol

Escitalopram (aktivni enantiomer citaloprama) je inhibitor CYP2D6. Potreban je oprez kada se citalopram primenjuje istovremeno sa lekovima koji se metabolišu uglavnom ovim enzimom, i imaju uski terapijski indeks, npr. flekainid, propafenon i metoprolol (kada se koristi u indikaciji srčane insuficijencije), ili neki lekovi koji deluju na CNS i metabolišu se uglavnom preko CYP2D6 izoenzima, npr. antidepresivi kao što je desipramin, klomipramin i nortriptilin ili antipsihotici kao što je risperidon, tioridazin i haloperidol. Savetuje se prilagođavanje doze. Istovremena primena sa metoprololom je dovela do dvostrukog povećanja koncentracije metoprolola u plazmi, ali nije statistički značajno povećala uticaj metoprolola na krvni pritisak i srčani ritam.

Uticaj citaloprama na druge lekove

Studije farmakokinetičkih/farmakodinamskih interakcija u kojima je ispitivana istovremena primena citaloprama i metoprolola (supstrat CYP2D6 izoenzima) pokazala je dvostruko povećanje koncentracija metoprolola, ali nije zapaženo statistički značajno povećanje uticaja metoprolola na krvni pritisak i srčanu frekvencu kod zdravih ispitanika.

Citalopram i demetilcitalopram su zanemarljivo slabi inhibitori CYP2C9, CYP2E1 i CYP3A4, i slabi inhibitori CYP1A2, CYP2C19 i CYP2D6 u poređenju sa drugim lekovima iz grupe SSRI za koje se zna da predstavljaju značajne inhibitore.

Levomepromazin, digoksin, karbamazepin

Kada je citalopram primenjivan sa supstratima za CYP1A2 izoenzime (klozapinom i teofilinom), CYP2C9 (varfarinom), CYP2C19 (imipraminom i mefenitoinom), CYP2D6 (sparteinom, imipraminom, amitriptilinom, risperidonom) i CYP3A4 (varfarinom, karbamazepinom – i njegovim metabolitom karbamazepin epoksidom) i triazolamom, nisu uočene promene ili su uočene veoma male promene koncentracija koje nisu bile od kliničkog značaja.

Nisu zapažene farmakokinetičke interakcije između citaloprama i levomepromazina ili digoksina (što ukazuje na to da citalopram ne indukuje niti inhibira P-glikoprotein).

Desipramin, imipramin

U sprovedenoj farmakokinetičkoj studiji nije pokazan bilo kakav uticaj na koncentracije citaloprama ili imipramina, iako se koncentracija desipramina, primarnog metabolita imipramina, povećala. Kada se desipramin kombinuje sa citalopramom, zapažen je porast koncentracije desipramina u plazmi. Može biti neophodno smanjenje doze desipramina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Iz velikog broja podataka kod trudnica (praćeno više od 2500 trudnoća), nema indicija malformacija i fetu/embriotoksičnosti usled dejstva leka. Međutim, citalopram ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ukoliko klinički nije neophodno, i to tek nakon pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika.

Novorođenčad treba nadgledati ukoliko se primena citaloprama kod majki nastavlja u odmakloj fazi trudnoće, naročito u trećem semestru. Treba izbegavati nagli prekid primene tokom trudnoće.

Sledeći simptomi se mogu javiti kod novorođenčadi nakon maternalne primene SSRI/SNRI u odmakloj fazi trudnoće: respiratorni distres, cijanoza, apneja, konvulzije, nestabilna telesna temperaturna, poremećaji uzimanja hrane, povraćanje, hipoglikemija, hipertenzija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, nervoza, iritabilnost, letargija, konstantan plač, somnolencija i problemi sa uspavlivanjem. Ovi simptomi nastaju bilo usled serotonergičkog efekta ili simptoma obustave. U većini slučajeva komplikacije počinju odmah ili veoma brzo (< 24 časa) nakon rođenja.

Epidemiološki podaci ukazuju da primena SSRI u trudnoći, naročito u odmakloj fazi trudnoće, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije kod novorođenčeta (PPHN). Zapaženi rizik je iznosio približno 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U opštoj populaciji se javlja 1 do 2 slučajeva PPHN na 1000 novorođenčadi.

Dojenje:

Citalopram se ekskretuje u majčino mleko. Procenjuje se da će odojče putem majčinog mleka, primiti oko 5% od dnevne doze leka primenjenog kod majke (u mg/kg). Kod novorođenčadi nije zapaženo uopšte ili je bilo vrlo malo zapaženih događaja. Međutim, postojeće informacije nisu dovoljne za procenu rizika kod dece; preporučuje se oprez. Ukoliko se terapija citalopramom smatra neophodnom, treba razmotriti prekid dojenja.

Fertilitet:

Podaci na životinjama pokazuju da citalopram može uticati na kvalitet spermatozoida (videti odeljak 5.3). Slučajevi prijave neželjenih dejstava kod pacijenata koji su primenjivali SSRI pokazuju da je uticaj na kvalitet spermatozoida reverzibilan. Uticaj na fertilitet kod ljudi do sada nije bio zapažen.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Citalopram ima mali ili umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kod pacijenata kojima su propisani psihoaktivni lekovi može se očekivati ispoljavanje nekih poremećaja opšte pažnje i koncentracije usled osnovne bolesti, a psihoaktivni lekovi mogu smanjiti sposobnost rasuđivanja i brzinu reakcije u urgentnim situacijama. Pacijente treba informisati o ovim efektima i upozoriti ih da njihova sposobnost vožnje ili rukovanja mašinama može biti narušena.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva zabeležena tokom primene citaloprama su generalno blagog i prolaznog karaktera. Ona se u najvećoj meri zapažaju tokom prvih nedelja terapije i obično jenjavaju sa popravljivanjem simptoma depresije kod pacijenta. Neželjena dejstva su predstavljena prema važećoj MedDRA terminologiji.

Za sledeće reakcije je pokazana dozna zavisnost: pojačano znojenje, suva usta, nesаница, somnolencija, dijareja, mučnina i iscrpljenost.

Donja tabela pokazuje procentualnu zastupljenost neželjenih reakcija na lek u grupi SSRI i/ili tokom primene citaloprama koje su zapažene kod $\geq 1\%$ pacijenata u dvostruko-slepim placebo-kontrolisanim studijama ili tokom postmarketinškog perioda. Učestalost je definisana na sledeći način: veoma česta (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek), česta (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji

uzimaju lek), povremena (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek), retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek), veoma retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA sistem organa	Učestalost	Opis reakcije
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Nepoznato	Trombocitopenija
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Nepoznato	Preosetljivost; anafilaktička reakcija
<i>Endokrini poremećaji</i>	Nepoznato	Neodgovarajuća sekrecija antidiuretskog hormona
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Često	Smanjenje apetita i smanjenje telesne mase
	Povremeno	Povećanje apetita i telesne mase
	Retko	Hiponatremija
	Nepoznato	Hipokalemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Veoma često	Poremećaji sna
	Često	Agitacija, smanjeni libido, anksioznost, nervoza, stanje konfuzije, abnormalni orgazam (kod žena), abnormalni snovi, apatija
	Povremeno	Agresija, depersonalizacija, halucinacije, manija, povećani libido
	Nepoznato	Napadi panike, bruksizam, psihomotoni nemir, suicidalne ideacije, suicidalno ponašanje ¹
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Veoma često	Somnolencija, nesanica, glavobolja
	Često	Tremor, parestezije, vrtoglavica, poremećaji pažnje, migrena, amnezija
	Povremeno	Sinkopa
	Retko	Konvulzije tipa <i>grand mal</i> , diskinezija, poremećaji ukusa
	Nepoznato	Konvulzije, serotoniniski sindrom, ekstrapiramidalni poremećaji, akatizija, motorni poremećaji
<i>Poremećaji oka</i>	Povremeno	Midrijaza (koja može dovesti do akutnog glaukoma uskog ugla), videti odeljak 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka
	Nepoznato	Poremećaji vida
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Često	Tinitus
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Često	Palpitacije
	Povremeno	Bradikardija, tahikardija
	Nepoznato	Prolongacija QT intervala, ventrikularne aritmije uključujući <i>torsades de pointes</i>
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Retko	Hemoragija
	Nepoznato	Ortostatska hipotenzija
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Često	Zevanje, rinitis
	Retko	Kašalj
	Nepoznato	Krvarenje iz nosa

<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Veoma često	Suva usta, mučnina
	Često	Dijareja, povraćanje, konstipacija, dispepsija, abdominalni bol, flatulencija, hipersekrecija pljuvačke
	Nepoznato	Gastrointestinalno krvarenje (uključujući rektalno krvarenje)
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Retko	Hepatitis
	Nepoznato	Poremećaji funkcionalnih testova jetre
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Veoma često	Pojačano znojenje
	Često	Svrab
	Povremeno	Urtikarija, alopecija, ospa, purpura, reakcije fotosenzitivnosti
	Nepoznato	Ekhimoze, angioedem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Često	Mijalgija, artralgiya
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Povremeno	Retencija urina
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	Često	Impotencija, poremećaji ejakulacije, nemogućnost postizanja ejakulacije
	Povremeno	Kod žena: menoragija
	Nepoznato	Kod žena: metroragija; kod muškaraca: prijavizam, galaktoreja
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Veoma često	Astenija
	Često	Iscrpljenost
	Povremeno	Edem
	Retko	Povišena telesna temperatura, malaksalost

Broj pacijenata: Citalopram/placebo = 1346 / 545

¹ Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja su bili prijavljeni za vreme primene citaloprama ili neposredno nakon prestanka terapije (videti odeljak 4.4).

Slučajevi prolongacije QT intervala i ventrikularne aritmije uključujući torsades de pointes su bili prijavljivani tokom postmarketinškog perioda, naročito kod pacijentkinja sa hipokalemijom ili postojećom QT prolongacijom ili drugim srčanim oboljenjima (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).

Klasni efekti

Epidemiološke studije, sprovedene uglavnom kod pacijenata starosti preko 50 godina, pokazale su povećani rizik od fraktura kostiju kod pacijenata koji su primenjivali SSRI i TCA. Nepoznat je mehanizam koji je uzrokovao ove poremećaje.

Simptomi obustave koji su zapažani prilikom prestanka primene SSRI

Prekid primene citaloprama (naročito ukoliko se dešava naglo) obično izaziva simptome obustave. Najčešće prijavljene reakcije su vrtoglavica, senzorni poremećaji (uključujući parastezije), poremećaji sna (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, konfuzija, preznojavanje, glavobolja, dijareja, palpitacije, emocionalna nestabilnost, iritabilnost i vizuelne smetnje. Generalno, navedeni efekti su blagi do umereni po intenzitetu i samoograničavajući po trajanju, međutim,

kod nekih pacijenata mogu biti teški i/ili produženi. U skladu sa tim se preporučuje da kada dalja terapija citalopramom nije potrebna, lek treba polako obustavljati postepenim smanjenjem doza (videti odeljak 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Toksičnost

Sveobuhvatni klinički podaci koji se tiču predoziranja isključivo citalopramom su ograničeni i u mnogim slučajevima je u pitanju višestruko predoziranje drugim lekovima i/ili alkoholom. Slučajevi predoziranja sa smrtnim ishodom su prijavljivani sa citalopramom u monoterapiji; međutim, veliki broj letalnih predoziranja je uključivao i predoziranje drugim lekovima korišćenim u terapiji.

Nisu poznate letalne doze. Bilo je izveštaja da su pacijenti progutali dozu od preko 2 g citaloprama i preživeli.

Efekte predoziranja se mogu potencirati istovremenom primenom alkohola.

Može doći do interakcija sa TCA, MAOI kao i drugim SSRI.

Simptomi predoziranja

Sledeći simptomi su navođeni u prijavama predoziranja citalopramom: konvulzije, tahikardija, somnolencija, produženje QT intervala, koma, povraćanje, tremor, hipotenzija, srčani arrest, mučnina, serotoniniski sindrom, agitacija, bradikardija, vrtoglavica, blok srčane grane, produženje QRS kompleksa, hipertenzija, midrijaza, *torsades de pointes*, stupor, preznojanje, cijanoza, hiperventilacija, hiperpireksija i atrijalne i ventrikularne aritmije.

Može doći do promena EKG parametara: izmene nodalnog ritma, produženi QT interval i proširenje QRS kompleksa. Bilo je prijava smrtnih slučajeva.

Takođe je prijavljivana bradikardija sa teškom hipotenzijom i sinkopom.

Retko, u slučajevima ozbiljnog trovanja se mogu ispoljiti karakteristike „serotoninskog sindroma“. Ovo uključuje promene mentalnog statusa, neuromišićnu hiperaktivnost i autonomnu nestabilnost. Može se javiti hiperpireksija i porast serumske kreatin kinaze. Rabdomioliza je retka pojava.

Terapija predoziranja

Ne postoji specifični antidot za citalopram. Terapija je simptomatska i suportivna i trebalo bi da uključuje održanje prohodnosti disajnih puteva i praćenje EKG i vitalnih parametara do potpune stabilizacije. Praćenje EKG je preporučljivo u slučaju predoziranja kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom/bradiaritmijama, kod pacijenata koji su istovremeno uzimali lekove koji produžavaju QT interval, ili kod pacijenata sa izmenjenim metabolizmom, npr. kod oštećenja funkcije jetre.

Treba razmotriti primenu aktivnog uglja kod odraslih osoba i dece koja su unela više od 5 mg/kg telesne mase u toku jednog sata. Dokazano je da primena aktivnog uglja pola sata nakon ingestije citaloprama smanjuje resorpciju za 50%.

Može se razmotriti primena osmotski aktivnih laksansa (kakav je natrijum-sulfat), kao i evakuacija crevnog sadržaja.

Ukoliko je došlo do poremećaja svesti potrebno je intubirati pacijenta.

Konvulzije treba kontrolisati intravenskom primenom diazepama ukoliko su učestale ili produžene.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antidepresivi; selektivni inhibitori preuzimanja serotonina

ATC šifra: N06AB04

Mehanizam dejstva

Biohemijske i bihejvioralne studije pokazuju da je citalopram potentni inhibitor preuzimanja serotonina (5-HT). Dugotrajnom primenom citaloprama ne dolazi do tolerancije na inhibiciju preuzimanja 5-HT.

Citalopram je veoma selektivan inhibitor ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), bez, ili sa vrlo slabim efektima na preuzimanje noradrenalina (NA), dopamina i gama-aminobuterne kiseline (GABA).

Za razliku od mnogih tricikličnih antidepresiva i nekih novijih SSRI, citalopram gotovo da nema, ili ima veoma mali afinitet za seriju receptora, uključujući 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA_{D1} i _{D2} receptore, α₁-, α₂-, β-adrenoreceptore, histaminske H₁, holinergičke receptore muskarinskog tipa, benzodiazepinske, i opioidne receptore. Odsustvo afiniteta prema drugim receptorima je potvrđeno u seriji funkcionalnih *in vitro* testova na izolovanim organima kao i u funkcionalnim *in vivo* ispitivanjima.

Ovim odsustvom uticaja na druge receptore može se objasniti zašto citalopram uzrokuje manje tradicionalnih neželjenih dejstava kao što su suva usta, poremećaji rada creva i mokraćne bešike, zamagljen vid, sedacija, kardiotoksičnost i ortostatska hipotenzija.

Svi glavni metaboliti citaloprama takođe ispoljavaju dejstvo SSRI, iako su odnosi njihove relativne jačine i selektivnosti niži nego kod citaloprama. Međutim, ovi odnosi selektivnosti metabolita su viši u odnosu na mnogo novije SSRI. Metaboliti ne doprinose ukupnom antidepresivnom dejstvu.

Farmakodinamska dejstva

Supresija REM faze spavanja se smatra prediktorom za antidepresivnu aktivnost. Kao i triciklični antidepresivi, drugi SSRI i MAO inhibitori, i citalopram suprimira REM-spavanje i povećava vreme provedeno u fazi dubokog sporotalasnog spavanja.

Iako se citalopram ne vezuje za opioidne receptore, on potencira anti-nociceptivne efekte često korišćenih opioidnih analgetika. Postoji potencijacija hiperaktivnosti indukovane d-amfetaminom nakon primene citaloprama.

Kod ljudi, citalopram ne utiče negativno na kognitivne (intelektualne) funkcije i psihomotornu aktivnost, i nema, ili ima minimalni sedativni potencijal, bilo u monoterapiji ili u kombinaciji sa alkoholom.

Citalopram ne smanjuje protok pljuvačke u studiji sa pojedinačnim dozama kod ispitanika, i ni u jednoj studiji kod zdravih dobrovoljaca citalopram nije ispoljavao značajan uticaj na kardiovaskularne parametre. Citalopram nije ispoljavao efekat na vrednost prolaktina u seruma i hormon rasta.

U dvostruko-slepoj, placebo kontrolisanoj EKG studiji kod zdravih ispitanika, promene u odnosu na osnovne vrednosti QTc (*Fridericia* korekcija) su iznosile 7,5 milisekunde (90% CI 5,9-9,1) u dozi od 20 mg/dan i 16,7 milisekunde (90% CI 15,0-18,4) u dozi od 60 mg/dan. (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Citalopram se gotovo u potpunosti resorbuje nakon peroralne primene, nezavisno od unosa hrane (prosečno T_{max} /srednja vrednost 3,8 sati). Oralna bioraspoloživost iznosi oko 80%.

Distribucija

Direktni volumen distribucije (Vd_{β}) je oko 12,3 L/kg. Vezivanje citaloprama i njegovih metabolita za proteine plazme iznosi manje od 80% za citalopram i njegove glavne metabolite.

Biotransformacija

Citalopram se metaboliše do demetilcitaloprama, didemetilcitaloprama, citalopram-N-oksida i neaktivnog deaminovanog derivata propionske kiseline. Svi pobrojani metaboliti su takođe SSRI, iako slabijeg dejstva u odnosu na polazni molekul. Neizmenjeni citalopram je predominantna frakcija u plazmi.

Eliminacija:

Poluvreme eliminacije leka iz plazme ($T_{1/2\beta}$) iznosi oko 1,5 dan i sistemski klirens iz plazme (Cl_s) je oko 0,33 L/min, dok oralni klirens iz plazme (Cl_{oral}) iznosi oko 0,41 L/min.

Citalopram se eliminiše uglavnom putem jetre (85%), ali takođe i delimično putem bubrega (15%). Od ukupne količine primenjenog citaloprama, oko 12% se eliminiše u neizmenjenom obliku putem urina. Hepatični (rezidualni) klirens iznosi oko 0,35 L/min, dok je renalni klirens oko 0,068 L/min.

Kinetika eliminacije je linearna. Koncentracije leka u plazmi u stanju ravnoteže (*Steady state*) se postižu u roku od 1-2 nedelje. Prosečne koncentracije od 250 nmol/L (100-500 nmol/L) se postižu u dnevnoj dozi od 40 mg. Ne postoji očigledna veza između koncentracije citaloprama u plazmi i terapijskog odgovora ili neželjenih dejstava.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Kod starijih pacijenata su zapažene duže vrednosti poluvremena eliminacije iz plazme i manji klirens usled smanjenog metabolizma.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Eliminacija citaloprama je usporena kod pacijenata sa smanjenom funkcijom jetre. Poluvreme eliminacije citaloprama iz plazme je približno dva puta duže, a koncentracija leka u plazmi u stanju ravnoteže dva puta veća u odnosu na pacijente sa normalnom funkcijom jetre.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Eliminacija citaloprama je sporija kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega, bez većeg uticaja na farmakokinetiku citaloprama. Nema dostupnih informacija u pogledu terapije kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 20 mL/min).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost:

Citalopram ima nisku akutnu toksičnost

Hronična toksičnost:

U studijama hronične toksičnosti nije bilo dokaza o riziku u pogledu terapijske primene citaloprama.

Studije reproduktivnosti:

Na bazi podataka iz studija reproduktivne toksičnosti (segmenti I, II i III) nema razloga za posebnim bojaznima usled primene citaloprama kod žena sa reproduktivnim potencijalom.

Podaci na životinjama su pokazali da citalopram indukuje smanjenje indeksa fertiliteta i indeksa začeća, smanjenje broja implantacija i abnormalnih spermatozoida prilikom izlaganja dozama znatno većim od onih u slučaju izlaganja kod ljudi.

Mutageni i kancerogeni potencijal

Citalopram nema mutageni ili kancerogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna;
Manitol;
Magnezijum-stearat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Film tablete:

Hipromeloza;
Makrogol 6000;
Titan-dioksid (E171).

Umesto navedenih komponenti koje ulaze u sastav filma, može se koristiti gotova suspenzija *Opadry White* (sastav: hipromeloza, makrogol, titan-dioksid).

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-aluminijumski blister sa 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 ili 5 blistera i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ZDRAVLJE AD LESKOVAC, Vlajkova 199, Leskovac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Citalex, film tableta, 20 x 10 mg: 515-01-00658-17-002

Citalex, film tableta, 50 x 10 mg: 515-01-00659-17-002

Citalex, film tableta, 20 x 20 mg: 515-01-00660-17-003

Citalex, film tableta, 50 x 20 mg: 515-01-00661-17-003

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 12.06.2007.

Datum poslednje obnove dozvole:

Citalex, film tableta, 20 x 10 mg: 29.01.2018.

Citalex, film tableta, 50 x 10 mg: 29.01.2018.

Citalex, film tableta, 20 x 20 mg: 29.01.2018.

Citalex, film tableta, 50 x 20 mg: 29.01.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar 2018.