

## **ZĀĻU APRAKSTS**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Cipramil 20 mg apvalkotās tabletes

### **2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra tablete satur 20 mg citaloprama (24,98 mg citaloprama hidrobromīda veidā)  
Citalopramum

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

### **3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete.

Baltas, ovālas, apvalkotas tabletes ar dalījuma līniju, apzīmētas ar “C” un “N” simetriski ap dalījuma līniju.

20 mg tabletes var sadalīt divās vienādās daļās.

### **4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

#### **4.1 Terapeitiskās indikācijas**

Depresija.  
Panikas lēkmes ar vai bez agorafobijas.  
Obsesīvi kompulsīvi traucējumi.

#### **4.2 Devas un lietošanas veids**

##### Pieaugušiem

##### *Depresija*

Citalopramu jālieto vienreizējā iekšķīgi lietojamā devā 20 mg dienā.  
Atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas un depresijas pakāpes devu var palielināt maksimāli līdz 60 mg dienā.

##### *Panikas lēkmes*

Pirmajā nedēļā ieteicama 10 mg iekšķīgi lietota reizes deva, pēc tam devu palielina līdz 20 mg dienā.  
Devu var turpmāk palielināt maksimāli līdz 60 mg dienā atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas.

##### *Obsesīvi kompulsīvi traucējumi*

Sākumā ieteicama deva pa 20 mg dienā. Devu nepieciešamības gadījumā var turpmāk palielināt pa 20 mg līdz 60 mg dienā atkarībā no klīniskā novērtējuma.

##### Gados vecāki pacienti (> 65 g.v.)

Gados vecākiem pacientiem devu var palielināt maksimāli līdz 40 mg dienā.

#### Bērni un pusaudži (< 18 g.v.)

Cipramil nedrīkst lietot bērnu un pusaudžu, jaunāku par 18 gadiem, ārstēšanai, skatīt apakšpunktu 4.4.

#### Pavājināta nieru darbība

Pacientiem ar viegli vai vidēji izteiktiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Nav informācijas par pacientu ārstēšanu, kam ir smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 20 ml/min).

#### Pavājināta aknu darbība

Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību nedrīkst ordinēt par 30 mg lielāku dienas devu.

#### Vāji CYP2C19 metabolizētāji

Pacientiem, ar vāju CYP2C19 metabolizāciju, ieteicamā sākuma deva ārstēšanas pirmajās divās nedēļās ir 10mg dienā. Devu var palielināt līdz 20mg dienā atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas (skatīt apakšpunktu 5.2).

#### Ārstēšanas ilgums

Antidepresīvā darbība parasti sākas pēc 2 – 4 nedēļām. Ārstēšana ar antidepresantiem ir simptomātiska, tādēļ tā jāturpina pietiekami ilgi, parasti 6 mēnešus vai ilgāk, lai novērstu recidīvu. Pacientiem ar recidivējošu (unipolāru) depresiju uzturošā terapija var būt jāturpina vairākus gadus, lai novērstu jaunas epizodes.

Maksimālā citaloprma efektivitāte panikas ārstēšanā tiek sasniegta pēc aptuveni 3 mēnešiem un turpmākā ārstēšanas gaitā iedarbība saglabājas.

Ārstējot OKT, darbība sākas pēc 2 – 4 nedēļām ar turpmāku uzlabošanos laika gaitā.

#### *Pārtraukšanas simptomi pārtraucot SSAI lietošanu*

Ir jāizvairās no straujas SSAI lietošanas pārtraukšanas. Pārtraucot citaloprma terapiju, lietošanas deva jāsamazina pakāpeniski vienas līdz divu nedēļu laikā, lai samazinātu atcelšanas simptomu rašanās risku (skatīt apakšpunktu 4.4 “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un apakšpunktu 4.8 “Nevēlamās blakusparādības”). Ja samazinot devu vai pārtraucot lietošanu rodas neciešami simptomi, jālemj par sākotnēji noteiktās devas lietošanas atsākšanu. Turpmāk, ārsts var turpināt devas samazināšanu darot to pakāpeniskāk.

#### Lietošanas veids

Citaloprma tabletes lieto vienu reizi dienā.

Citaloprma tabletes var lietot jebkurā diennakts laikā neatkarīgi no ēdienreizēm.

### **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1).

#### **MAOI (monoamīnoksidāzes inhibitori)**

Ūņots par nopietnām un dažkārt nāvējošām reakcijām pacientiem, kas lieto SSAI kombinācijā ar monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI), ieskaitot selektīvo MAO-B inhibitoru selegilīnu un atgriezenisko MAOI (RIMA) moklobemīdu, kā arī pacientiem, kas pirms neilga laika pārtraukuši SSAI lietošanu un sākuši MAOI lietošanu.

Dažos gadījumos pazīmes atgādināja serotonīna sindromu.

Citalopramu nedrīkst lietot kombinācijā ar MAOI, ieskaitot selegilīnu, devā, kas pārsniedz 10 mg dienā.

Ārstēšanu ar citalopramu drīkst sākt 14 dienas pēc neselektīvo MAOI lietošanas pārtraukšanas un vismaz vienu dienu pēc moklobemīda lietošanas pārtraukšanas. Ārstēšanu ar MAOI drīkst sākt 7 dienas pēc citaloprama lietošanas pārtraukšanas (skatīt apakšpunktu 4.5).

Vienlaicīga pimozīda lietošana.

#### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Par gados vecāku pacientu un pacientu ar pavājinātu nieru un aknu darbību ārstēšanu skatīt apakšpunktu 4.2.

##### Lietošana bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadiem

Cipramil nedrīkst lietot bērnu un pusaudžu, jaunāku par 18 gadiem, ārstēšanai. Klīniskos pētījumos bērniem un pusaudžiem, kas tika ārstēti ar antidepresantiem, biežāk novēroja ar pašnāvību saistītu uzvedību (pašnāvības mēģinājumu un domas par pašnāvību) un naidīgumu (galvenokārt agresivitāti, opozicionāru uzvedību un dusmas) nekā tiem, kas tika ārstēti ar placebo.

Ja, pamatojoties uz klīnisku nepieciešamību, ir pieņemts lēmums ārstēt pacientu no šīs grupas, pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas pašnāvības simptomi. Turklāt trūkst datu par ilgstošu drošību attiecībā uz augšanu, nobriešanu un kognitīvo un uzvedības attīstību bērniem un pusaudžiem.

##### Paradoksāls nemiers

Dažiem pacientiem ar paniku antidepresantu terapijas sākumā iespējami izteiktāki nemiera simptomi. Turpinot ārstēšanu, paradoksālā reakcija parasti izzūd divu nedēļu laikā. Lai mazinātu paradoksālas anksioģēnas iedarbības rašanās varbūtību, ieteicama maza sākumdeva (skatīt apakšpunktu 4.2).

##### Hiponatriēmija

Ziņots par hiponatriēmiju, domājams antidiurētiskā hormona (ADH) sekrēcijas traucējumu dēļ, kā par reti sastopamu SSAI lietošanas blakusparādību. Lielāks risks ir gados vecākām sievietēm.

##### **Pašnāvība/pašnāvības domas vai slimības gaitas klīniska pasliktināšanās**

Depresija ir saistīta ar paaugstinātu pašnāvības domu, paškaitējuma un pašnāvības (pašnāvniecisku notikumu) risku. Šis risks pastāv, iekams nav sasniegta nozīmīga remisija. Uzlabošanās var neiestāties dažu pirmo nedēļu vai pat ilgākā laikā pēc ārstēšanas sākšanas, tāpēc pacienti līdz nozīmīgas remisijas sasniegšanai rūpīgi jāuzrauga. Vispārējā klīniskā pieredze liecina, ka agrīnā atveseļošanās posmā pašnāvības risks var palielināties.

Arī citi psihiski traucējumi, kuru ārstēšanai ordinē citalopramu, var būt saistīti ar paaugstinātu pašnāvniecisku notikumu risku. Turklāt šie traucējumi var kombinēties ar depresiju, noritot līdztekus depresijai kā blakusslimība. Tāpēc, ārstējot pacientiem citus psihiskus traucējumus, jāievēro tāda pati piesardzība, kā ārstējot depresiju.

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir pašnāvnieciski notikumi vai pirms terapijas sākšanas bijušas izteiktas pašnāvības domas, ir lielāks pašnāvības domu vai pašnāvības mēģinājuma risks, un tāpēc ārstēšanas laikā viņi rūpīgi jāuzrauga. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos tika pētīta antidepresantu lietošana psihisku traucējumu ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Šo pētījumu metaanalīze uzrādīja paaugstinātu pašnāvnieciskas uzvedības risku pacientiem, kas bija jaunāki par 25 gadiem un lietoja antidepresantus,

Saskaņots ZVA 22.06.2010.

salīdzinot ar placebo lietotājiem. Zāļu lietošanas laikā, īpaši terapijas sākumā un pēc devas maiņas, pacienti (īpaši augstas riska grupas pacienti) rūpīgi jāuzrauga. Pacienti un viņu aprūpētāji jābrīdina par nepieciešamību uzraudzīt, vai nenotiek klīniska pasliktināšanās, nerodas pašnāvnieciska uzvedība vai pašnāvības domas un neparastas uzvedības pārmaiņas. Viņi arī jābrīdina, ka minēto simptomu rašanās gadījumā nekavējoties jāvērsas pie ārsta.

#### Akatīzija / psihomotorisks nemiers

Selektīvu serotonīna/noradrenalīna atpakaļsaistes inhibitoru lietošana saistīta ar akatīzijas rašanos, ko raksturo subjektīvi nepatīkams vai nogurdinošs nemiers un vajadzība bieži kustēties, ko pavada nespēja mierīgi sēdēt vai stāvēt. Tā visbiežāk rodas pirmajās dažās terapijas nedēļās. Pacientiem, kam rodas šie simptomi, devas palielināšana var būt kaitīga.

#### Mānija

Pacientiem ar maniakāli depresīvo psihozi var iestāties maniakālā fāze. Kad pacientam sākas maniakālā fāze, citaloprama lietošana jāpārtrauc.

#### Krampji

Lai gan pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka citalopramam nepiemīt epileptogēna darbība, pacientiem ar krampjiem anamnēzē šis līdzeklis, tāpat kā citi antidepresanti, jālieto uzmanīgi.

#### Cukura diabēts

Kā jau aprakstīts citiem psihotropiskiem līdzekļiem, arī citaloprams var mainīt atbildes reakciju pret insulīnu un glikozi, tāpēc cukura diabēta pacientiem var būt nepieciešama pretdiabēta terapijas pielāgošana. Turklāt arī pati depresija var ietekmēt pacienta glikozes līdzsvaru.

#### Serotonīna sindroms

Piesardzība jāievēro, lietojot citalopramu vienlaicīgi ar zālēm ar serotonīnēģisku efektu, piemēram, sumatriptānu, tramadolu un triptofānu.

Retos gadījumos pacientiem, kas lieto SSAI, novērots "serotonīna sindroms". Par šā stāvokļa attīstību var norādīt simptomu kopums, kas ietver uzbudinājumu, apjukumu, trīci, mioklonusu un hipertermiju (skatīt apakšpunktu 4.5).

#### Asinošana

Saistībā ar SSAI ziņots par tādiem ādas asinsreces traucējumiem kā ekhimozes un purpura. Pacientiem, kas lieto SSAI, jāievēro piesardzība, īpaši ja vienlaicīgi tiek lietoti perorālie antikoagulanti; līdzekļi, kas ietekmē trombocītu funkciju (piem., atipiski antipsihotiski līdzekļi un fenotiazīni, lielākā daļa triciklisko antidepresantu, acetilsalicilskābe un nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPIL), tiklopidīns un dipiridamols), kā arī pacientiem ar asinsreces traucējumiem anamnēzē (skatīt apakšpunktu 4.5).

#### *EKT (elektrokonvulsīva terapija)*

Par elektrokonvulsīvas terapijas (EKT) un SSAI kombinētu lietošanu ir ierobežota klīniska pieredze; tādēļ jāievēro piesardzība.

#### *Atgriezeniskie, selektīvie MAO-A inhibitori*

Pamatā citaloprama un MAO-A inhibitoru vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo pastāv serotonīna sindroma rašanās risks (skatīt apakšpunktu 4.5).

Par vienlaicīgu neselektīvo, neatgriezenisko MAO inhibitoru lietošanu skatīt apakšpunktu 4.5.

#### *Asinszāle*

Saskaņots ZVA 22.06.2010.

SSAI un divšķautņu asinszāli saturošu līdzekļu (*Hypericum perforatum*) vienlaicīga lietošana var palielināt nevēlamo blakusparādību rašanos (skatīt apakšpunktu 4.5).

#### Pārtraukšanas simptomi vai SSAI terapijas pārtraukšana

Pārtraukšanas simptomi bieži novēroti pārtraucot ārstēšanu, īpaši ja pārtraukšana ir strauja (skatīt apakšpunktu 4.8 “Nevēlamās blakusparādības”). Klīniskajos pētījumos par citalopramu recidīva novēršanai, blakusparādības pēc aktīvas ārstēšanas pārtraukšanas tika novēroti 40% pacientu pret 20% pacientu, kuri turpināja citaloprama lietošanu.

Pārtraukšanas simptomu rašanās risks var būt atkarīgs no dažiem faktoriem, ieskaitot ārstēšanas ilgumu, devu, un devas samazināšanas ātrumu. Reibonis, jušanas traucējumi (ieskaitot paraestēziju), miega traucējumi (ieskaitot bezmiegu un spilgtus sapņus), uztraukums un trauksme, slikta dūša un/vai vemšana, trīce, apjukums, svīšana, galvassāpes, caureja, sirdsklauves, emocionāla nestabilitāte, aizkaitināmība un redzes traucējumi ir visbiežāk novērotās reakcijas. Pamatā, šie simptomi ir viegli līdz mēreni izteikti, lai gan, dažiem pacientiem tie var būt stipri izteikti.

Šie simptomi parasti rodas ārstēšanas pārtraukšanas pirmajās dienās, bet ļoti reti ziņots par šādu simptomu novērošanu, ja nejauši izlaista deva.

Pamatā šie simptomi ir pašnovēršami un bieži izzūd 2 nedēļu laikā, tomēr reizēm atsevišķos gadījumos tie var turpināties ilgāk (2-3 mēnešus vai ilgāk). Tāpēc pārtraucot ārstēšanu, ieteicams pakāpeniski samazināt citaloprama devu dažu nedēļu vai mēnešu laikā, atkarībā ar pacienta vajadzībām (skatīt „Pārtraukšanas simptomi pārtraucot SSAI lietošanu”, apakšpunktā 4.2 Devas un lietošanas veids).

Jāizvairās no vienlaicīgas pimozīda lietošanas, ja devas augstākas par 2 mg, jo pastāv QT intervāla pagarināšanās risks. Ja novērojami tādi ar sirdsdarbību saistīti simptomi kā sirdsklauves, vertigo, ģībonis vai krampji, jāpieļauj sirds aritmijas rašanās un jāveic sirdsdarbības novērtēšana, ieskaitot EKG (skatīt apakšpunktu 4.5).

#### Palīgvielas

Tabletes satur laktozes monohidrātu. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, laktāzes nepietiekamību vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Farmakodinamiskā mijiedarbība

Farmakodinamiskā līmenī ir bijuši tikai daži dokumentēti serotonīna sindroma gadījumi saistībā ar citalopramu, moklobemīdu un buspironu.

#### Kontrindicētas kombinācijas

MAO inhibitori (gan neselektīvie, gan selektīvie A (moklobemīds)) – “serotonīna sindroma” risks (skatīt apakšpunktu 4.3).

#### Pimozīds

Vienas 2 mg pimozīda devas lietošana pacientiem, kas 11 dienas lietojuši 40 mg/dienā citaloprama, izraisīja pimozīda AUC un  $C_{max}$  palielināšanos, lai gan to nenovēroja viscaur pētījumā. Pimozīda un citaloprama vienlaicīga lietošana izraisīja QT intervāla pagarināšanos par vidēji apmēram 10 msec. Ņemot vērā mijiedarbību, kas novērota lietojot pimozīda zemas devas, pimozīda un citaloprama vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.

Kombinācijas, kas jālieto ar piesardzību*Selegilīns (selektīvs MAO-B inhibitors)*

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā mijiedarbības pētījumā, lietojot vienlaicīgi citalopramu (20 mg dienā) un selegilīnu (10 mg dienā) (selektīvs MAO-B inhibitors), netika novērotas klīniski nozīmīgas mijiedarbības. Pacienti selegilīna – citaloprama kombināciju panesa labi.

*Serotonīnērgiskas zāles*

Litījs un triptofāns

Klīniskos pētījumos, kuros citalopramu lietoja vienlaikus ar litiju, netika konstatēta farmakodinamiska mijiedarbība. Tomēr ir ziņots par pastiprinātiem efektiem, lietojot SSAI vienlaicīgi ar litiju un triptofānu, tāpēc, lietojot vienlaicīgi citalopramu un šīs zāles, jāievēro piesardzība.

Vienlaicīga serotonīnērgisku zāļu (piem., tramadols, sumatriptāns) lietošana var izraisīt ar 5-HT saistītu efektu pastiprināšanos.

*Asinszāle*

Var rasties dinamiskas mijiedarbības starp SSAI un divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem līdzekļiem, izraisot nevēlamo blakusparādību pastiprināšanos (skatīt apakšpunktu 4.4).

*Asiņošana*

Saistībā ar SSAI ziņots par tādiem ādas asinsreces traucējumiem kā ekhimozes un purpura. Pacientiem, kas lieto SSAI, jāievēro piesardzība, īpaši ja vienlaicīgi tiek lietoti perorālie antikoagulanti; līdzekļi, kas ietekmē trombocītu funkciju (piem., atipiski antipsihotiski līdzekļi un fenotiazīni, lielākā daļa triciklisko antidepresantu, acetilsalicilskābe un nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPIL), tiklopidīns un dipiridamols), kā arī pacientiem ar asinsreces traucējumiem anamnēzē (skatīt apakšpunktu 4.4).

*EKT (elektrokonvulsīva terapija)*

Par elektrokonvulsīvas terapijas (EKT) un citaloprama kombinētas lietošanas risku vai guvumu klīniski pētījumi nav veikti (skatīt apakšpunktu 4.4).

*Alkohols*

SSAI un alkohola kombinācija nav ieteicama. Tomēr klīniskos pētījumos nav atklāta nevēlama farmakodinamiska mijiedarbība starp citalopramu un alkoholu.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citaloprama biotransformāciju par demetilcitalopramu mediē citohroma P450 sistēmas izoenzīmi CYP2C19 (apm. 38%), CYP3A4 (apm. 31%) un CYP2D6 (apm. 31%). Tas, ka citalopramu metabolizē vairāk nekā viens CYP, nozīmē, ka tā biotransformācijas inhibīcija ir mazāk iespējama un maz iespējams, ka vienlaicīga citaloprama un citu zāļu lietošana klīniskā praksē var izraisīt farmakokinētiskas zāļu mijiedarbības.

Citu zāļu ietekme uz citaloprama farmakokinētiku

Vienlaicīga ketokonazola (spēcīgs CYP3A4 inhibitors) lietošana neizmainīja citaloprama farmakokinētiku.

Farmakokinētiskos mijiedarbības pētījumos ar litiju un citalopramu netika atklāta nekāda farmakokinētiska mijiedarbība.

Saskaņots ZVA 22.06.2010.

Cimetidīns (spēcīgs CYP2D6, 3A4 un 1A2 inhibitors) mēreni palielina citaloprama vidējo līdzsvara koncentrāciju. Citalopramu lietojot vienlaikus ar cimetidīnu, nav ieteicama vispārēja citaloprama devas samazināšana.

### Citaloprama ietekme uz citām zālēm

Farmakokinētiskas/farmakodinamiskas mijiedarbības pētījumā, vienlaicīgi lietojot citalopramu un metoprololu (CYPP2D6 substrāts), konstatēja metoprolola koncentrācijas divkārtu palielināšanos, taču metoprolola efekts uz asinsspiedienu un sirdsdarbības ātrumu veseliem brīvprātīgiem statistiski nozīmīgi nepalielinājās.

Citaloprams var palielināt to zāļu koncentrāciju asinīs, ko metabolizē enzīms CYP2D6 (piem., varfarīns, bipropions, kodeīns, metoprolols, imipramīns un lielākā daļa neiroleptisko līdzekļu), tāpēc lietojot šīs grupas zāles iespējams būs nepieciešama devas pielāgošana.

Citaloprams un demetilcitaloprams ir nenožīmīgi CYP2C9, CYP2E1 un CYP3A4 inhibitori, un tikai vāji CYP1A2, CYP2C19 un CYP2D6 inhibitori, salīdzinot ar citiem SSAI, kas noteikti kā spēcīgi inhibitori.

Tādējādi, lietojot citalopramu vienlaicīgi ar CYP1A2 substrātiem (klozapīns un teofilīns), CYP2C9 (varfarīns), CYP2C19 (imipramīns un mefenitoīns), CYP2D6 (sparteīns, imipramīns, amitriptilīns, risperidons) un CYP3A4 (varfarīns, karbamazepīns un triazolams), netika novērotas farmakokinētiskas izmaiņas vai arī tās bija ļoti mazas, klīniski nenožīmīgas.

Farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumā citaloprams neradīja nekādas digoksīna farmakokinētikas pārmaiņas, un tas nozīmē, ka citaloprams neinducē un neinhibē P-glikoproteīnu.

## **4.6 Grūtniecība un zīdīšana**

### Grūtniecība

Klīniskā pieredze par lietošanu grūtniecēm ir ierobežota, taču nav saņemti ziņojumi, kas varētu izraisīt bažas.

Pamatojoties uz reproduktīvās toksicitātes pētījumu datiem (I, II un III segments), nav iemesla īpašām bažām par citaloprama lietošanu sievietēm reproduktīvā vecumā.

Jaudzimušie jānovēro, ja māte turpina Cipramil lietošanu vēlīnā grūtniecības laikā, īpaši trešā trimestra laikā. Grūtniecības laikā jāizvairās no straujas terapijas pārtraukšanas.

Ja māte vēlīnās grūtniecības stadijās lietojusi SSAI/SNAI, var rasties šādi simptomi: elpošanas traucējumi, cianoze, elpošanas apstāšanās, krampji, ķermeņa temperatūras svārstības, barošanas grūtības, vemšana, hipoglikēmija, hipertonus, hipotonuss, hiperrefleksija, trīce, nervozitāte, aizkaitināmība, letarģija, nepārtraukta raudāšana, miegainība un miega traucējumi. Šie simptomi var būt vai nu serotonīnēģiskas izpausmes vai lietošanas pārtraukšanas simptomi. Vairumā gadījumu komplikācijas rodas uzreiz vai tuvākā laikā (<24 stundas) pēc dzemdībām.

Epidemioloģiskie dati liecina, ka SSAI lietošana grūtniecības laikā, īpaši grūtniecības beigu posmā, var palielināt jaundzimušo persistējošas plaušu hipertensijas risku (JPPH). Novērotais risks ir aptuveni 5 JPPH gadījumi uz 1000 grūtniecībām. Vispārējā populācijā uz 1000 grūtniecībām JPPH novēro 1-2 gadījumus.

### Zīdīšana

Citaloprams izdalās ar mātes pienu. Noteikts, ka zīdains saņems apmēram 5% ar mātes svaru saistītās dienas devas (mg/kg). Zīdaiņiem nav novērotas blakusparādības vai arī tās bija mazas. Tomēr ar esošo informāciju nepietiek, lai novērtētu risku bērnam.

Ieteicams ievērot piesardzību.

#### 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Citaloprams nepavājina intelektuālās spējas, neietekmē psihisko darbību un kustības.

Tomēr pacientiem, kam nozīmēta psihotropo līdzekļu lietošana, iespējami zināmas pakāpes uzmanības un koncentrēšanās spēju traucējumi, tāpēc pacients jābrīdina, ka var būt traucēta spēja vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

Parasti citaloprama lietošanas laikā novērotās blakusparādības ir viegli izteiktas un pārejošas. Biežāk tās rodas ārstēšanas pirmās pāris nedēļās un parasti turpmākā ārstēšanas gaitā mazinās. Nevēlamās blakusparādības norādītas pēc **MedDRA** ieteiktā termina.

Sekojošas blakusparādības bija saistītas ar lietotās devas lielumu: pastiprināta svīšana, sausa mute, bezmiegs, miegainība, caureja, slikta dūša un vājums.

Tabulā norādītas ar selektīvo serotonīnerģisko atpakaļsaistes inhibitoru un/vai citaloprama lietošanu saistītas nevēlamās zāļu blakusparādības procentos, kas novērotas  $\geq 1\%$  pacientu dubultmaskētos placebo kontrolētos pētījumos vai pēcmārketīnga periodā.

Biežums tiek iedalīts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1,000$ ,  $\leq 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10,000$ ,  $\leq 1/1,000$ ) un ļoti reti ( $\geq 1/10,000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

| MedDRA Organu sistēmas klasifikācija     | Biežums                                        | Ieteicamie termini (PT)                                                                               |
|------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) | Trombocitopēnija                                                                                      |
| Imūnās sistēmas traucējumi               | nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) | Paaugstināta jutība<br><sup>1</sup> CN<br>Anafilaktiskas reakcijas                                    |
| Endokrīnās sistēmas traucējumi           | nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) | Neadekvāta ADH sekrēcija                                                                              |
| Metabolisma un barošanās traucējumi      | bieži ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )              | Samazināta apetīte<br><sup>1</sup> CN                                                                 |
|                                          | retāk ( $\geq 1/1,000$ , $\leq 1/100$ )        | Palielināta apetīte                                                                                   |
|                                          | reti ( $\geq 1/10,000$ , $\leq 1/1,000$ )      | Hiponatriēmija                                                                                        |
| Psihiskie traucējumi                     | bieži ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )              | Uztraukums, samazināta dzimumtieksme, trauksme, nervozitāte, apjukums, orgasma traucējumi (sievietēm) |
|                                          | retāk ( $\geq 1/1,000$ , $\leq 1/100$ )        | Agresija, depersonalizācija, halucinācijas, mānija                                                    |

|                                                |                                                |                                                                                                                           |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) | Panikas lēkmes, bruksisms, nemierīgums, domas par pašnāvību un pašnāvnieciska uzvedība <sup>3</sup>                       |
| Nervu sistēmas traucējumi                      | ļoti bieži ( $\geq 1/10$ )                     | Miegainība, bezmiegs, CNK <sup>2</sup>                                                                                    |
|                                                | bieži ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )              | Trīce, paraestēzija CNK <sup>2</sup>                                                                                      |
|                                                | retāk ( $\geq 1/1,000$ , $\leq 1/100$ )        | Ģībonis                                                                                                                   |
|                                                | reti ( $\geq 1/10,000$ , $\leq 1/1,000$ )      | Lēkmes (grand mal), diskinēzija                                                                                           |
|                                                | nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) | Krampji <sup>1</sup> CN, serotonīna sindroms, ekstrapiramidāli traucējumi <sup>2</sup> CNK, akatīzija, kustību traucējumi |
| Acu slimības                                   | retāk ( $\geq 1/1,000$ , $\leq 1/100$ )        | zīlītes paplašināšanās                                                                                                    |
|                                                | nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) | Redzes traucējumi                                                                                                         |
| Ausu un labirinta traucējumi                   | bieži ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )              | Tinnīts                                                                                                                   |
| Sirds funkcijas traucējumi                     | retāk ( $\geq 1/1,000$ , $\leq 1/100$ )        | Bradikardija, tahikardija                                                                                                 |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi                  | nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) | Ortostatiska hipotensija                                                                                                  |
| Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības | bieži ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )              | Žāvas                                                                                                                     |
|                                                | nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) | Deguna asiņošana                                                                                                          |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi                  | ļoti bieži ( $\geq 1/10$ )                     | Sausa mute, slikta dūša                                                                                                   |
|                                                | bieži ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )              | Caureja <sup>1</sup> CN, vemšana                                                                                          |
|                                                | nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) | Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (ieskaitot rektālo asiņošanu)                                                                |
| Aknu un/vai žultsceļu traucējumi               | reti ( $\geq 1/10,000$ , $\leq 1/1,000$ )      | Hepatīts                                                                                                                  |
| Ādas un zemādas audu bojājumi                  | ļoti bieži ( $\geq 1/10$ )                     | Pastiprināta svīšana                                                                                                      |
|                                                | bieži ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )              | Nieze                                                                                                                     |
|                                                | retāk ( $\geq 1/1,000$ , $\leq 1/100$ )        | Nātrene, alopēcija, izsitumi, sarkanguļa CN <sup>1</sup>                                                                  |
|                                                | nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) | Zilumi, angioedēma                                                                                                        |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas          | bieži ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )              | Mialģija, artralģija                                                                                                      |

|                                                     |                                                |                                                                                  |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| bojājumi                                            |                                                |                                                                                  |
| Nieru un urīnceļu traucējumi                        | retāk ( $\geq 1/1,000, \leq 1/100$ )           | Urīna aizture                                                                    |
| Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības            | bieži ( $\geq 1/100, < 1/10$ )                 | Impotence, ejakulācijas traucējumi <sup>1</sup> CN, nespēja sasniegt ejakulāciju |
|                                                     | retāk ( $\geq 1/1,000, \leq 1/100$ )           | Sievietēm: menorāģija                                                            |
|                                                     | nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) | Sievietēm: metrorāģija,<br>Vīriešiem: priapisms, galaktoreja                     |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | bieži ( $\geq 1/100, < 1/10$ )                 | Vispārējs vājums                                                                 |
|                                                     | retāk ( $\geq 1/1,000, \leq 1/100$ )           | Tūska                                                                            |
| Izmeklējumi                                         | bieži ( $\geq 1/100, < 1/10$ )                 | Svara samazināšana                                                               |
|                                                     | retāk ( $\geq 1/1,000, \leq 1/100$ )           | Svara palielināšana                                                              |
|                                                     | nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) | Izmainīti aknu darbības testu rezultāti                                          |

Pacientu skaits: Citaloprams / placebo = 1346 / 545

<sup>1</sup> CN = Citādāk neprecizēts

<sup>2</sup> CNK = Citur nav klasificēts

<sup>3</sup> Saņemti ziņojumi par pašnāvības domām un pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem citaloprma lietošanas laikā vai drīz pēc lietošanas pārtraukšanas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pēcmarketinga periodā ziņots par QT intervāla pagarināšanos, pārsvarā pacientiem ar esošu sirds slimību.

#### *Preparātu grupas efekts*

Epidemioloģiski pētījumi, kas pārsvarā veikti pacientiem 50 gadu vecumā un vecākiem, liecina par paaugstinātu kaulu lūzumu risku, ja tiek lietoti SSAI un TCA. Darbības mehānisms, kas paaugstina šo risku, nav zināms.

#### Pārtraukšanas simptomi vai SSAI terapijas pārtraukšana

Pārtraucot citaloprma lietošanu (īpaši, ja tas tiek darīts staru), bieži novērojami pārtraukšanas simptomi Reibonis, jušanas traucējumi (ieskaitot paraestēziju), miega traucējumi (ieskaitot bezmiegu un spilgtus sapņus), uztraukums un trauksme, slikta dūša un/vai vemšana, trīce, apjukums, svīšana, galvassāpes, caureja, sirdsklauves, emocionāla nestabilitāte, aizkaitināmība un redzes traucējumi ir visbiežāk novērotās reakcijas. Pamatā, šie simptomi ir viegli līdz mēreni izteikti un pāriet paši no sevis, lai gan, dažiem pacientiem tie var būt stipri izteikti un/vai saglabāties ilgāku laiku. Tāpēc pārtraucot citaloprma lietošanu, ieteicams pakāpeniski samazināt devu (skatīt apakšpunktu 4.2 Devas un lietošanas veids un apakšpunktu 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā).

## **4.9 Pārdozēšana**

Toksicitāte

Saskaņots ZVA 22.06.2010.

Salīdzinoši klīniski dati par citaloprama pārdozēšanu ir ierobežoti un bieži vien vienlaicīgi ir arī citu zāļu/alkohola pārdozēšana. Pārdozējot citalopramu vienu pašu, ir ziņots par letāliem gadījumiem; tomēr, vairumā gadījumu ar letālu iznākumu, ir bijusi arī vienlaicīgi lietotu citu zāļu pārdozēšana.

### Simptomi

Ir ziņots par sekojošiem citaloprama pārdozēšanas simptomiem: krampji, tahikardijas, miegainība, QT intervāla pagarināšanās, koma, vemšana, trīce, hipotensija, sirds arests, slikta dūša, serotonīna sindroms, uzbudinājums, bradikardija, reibonis, kūlīšveida asinsvadu nosprostošanās, QRS pagarināšanās, hipertensija un midriāze.

### Ārstēšana

Nav specifiska antidota. Atjaunot un uzturēt elpošanu, nodrošināt atbilstošu skābekļa saņemšanu un respiratorās funkcijas. Jāapsver kuņģa skalošanas iespēja un aktivētas ogles lietošana. Kuņģa skalošana veicama pēc iespējas drīzāk pēc iekšķīgas lietošanas. Ieteicams veikt sirdsdarbības un vitāli svarīgo funkciju novērošanu, vienlaicīgi veicot vispārējos uzturošos pasākumus.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

*Farmakoterapeitiskā grupa:* antidepresanti, selektīvi serotonīna atpakaļsaistes inhibitori.

ATĶ kods: N 06 AB 04

### Darbības mehānisms

Bioķīmiskos un uzvedības pētījumos konstatēts, ka citaloprams ir spēcīgs serotonīna (5-HT) saistīšanās inhibitors. Ilgstoša citaloprama lietošana nerada toleranci pret 5-HT saistīšanās inhibēšanu.

Citaloprams ir ļoti selektīvs serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitors (SSAI), kas nemaz vai minimāli ietekmē noradrenālīna (NA), dopamīna (DA) un gamma aminosviestskābes (GASS) saistīšanos.

Pretēji daudziem tricikliskiem antidepresantiem un dažiem jaunākiem SSAI, citalopramam nav vai arī ir ļoti neliela afinitāte pret dažādiem receptoriem, to vidū 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA, D<sub>1</sub> un D<sub>2</sub> receptoriem, α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub> un β adrenoreceptoriem, histamīna H<sub>1</sub>, muskarīna holīnerģiskiem, benzodiazepīna un opioīdu receptoriem, vai tās nav vispār. *In vitro* funkcionālu testu sērijas izolētos orgānos, kā arī *in vivo* funkcionāli testi pierādījuši, ka nav afinitātes pret receptoriem. Šis ietekmes trūkums uz receptoriem varētu izskaidrot, kāpēc citaloprams rada mazāk tradicionālo blakusparādību, piemēram, mutes sausumu, urīnpūšļa un zarnu darbības traucējumus, redzes miglošanos, miegainību, kardiotsitotoksicitāti un ortostatisku hipotensiju.

Citaloprama galvenie metabolīti visi ir SSAI, lai gan to efektivitātes un selektivitātes rādītāji ir zemāki nekā citalopramam. Tomēr metabolītu selektivitātes rādītāji ir augstāki nekā daudziem jaunākiem SSAI. Metabolīti nepalielina kopējo antidepresīvo efektu.

### Farmakodinamiskie efekti

Ātro acu kustību (REM) miega fāzes nomākumu uzskata par antidepresīvās iedarbības priekšvēstnesi. Tāpat kā tricikliskie antidepresanti, citi SSAI un MAO inhibitori, citaloprams nomāc miega REM fāzi un papildina dziļā lēno viļņu miega fāzi.

Lai gan citaloprams nesaistās ar opioīdu receptoriem, tas pastiprina biežāk lietoto opioīdo pretsāpju līdzekļu antinociceptīvo darbību.

Saskaņots ZVA 22.06.2010.

Cilvēkam citaloprams nepasliktina kognitīvo (intelektuālo) funkciju un psihomotorās darbības, tam ir minimāla sedatīva ietekme vai tās nav vispār – gan monoterapijā, gan kombinācijā ar alkoholu.

Citaloprams nemazināja siekalu izdalīšanos reizes devas pētījumā brīvprātīgiem, kā arī būtiski neietekmēja kardiovaskulāros parametrus veseliem brīvprātīgiem nevienā no šiem pētījumiem. Citaloprams neietekmē augšanas hormona līmeni serumā. Tāpat kā citi SSAI citaloprams var palielināt prolaktīna līmeni plazmā. Šis efekts ir sekundārs serotonīna prolaktīnu palielinošai ietekmei, un tam nav klīniskas nozīmes.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Uzsūkšanās ir gandrīz pilnīga un nav atkarīga no barības lietošanas ( $T_{max}$  vidēji 3 stundas). Perorālā bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 80%.

### Izkliede

Šķīstamais sadales tilpums ( $V_d$ )<sub>b</sub> ir apmēram 12 – 17 l/kg. Ar plazmas olbaltumiem saistās mazāk nekā 80% citaloprāma un tā nozīmīgāko metabolītu.

### Bioloģiskā pārveidošanās

Citaloprams metabolizējas par aktīvu demetilcitalopramu, didemetilcitalopramu, citaloprāma N-oksīdu un neaktīvu dezaminētu propionskābes atvasinājumu. Visi aktīvie metabolīti arī ir SSAI, lai gan vājāki nekā sākotnējais savienojums. Nemainīts citaloprams ir nozīmīgākais savienojums plazmā. Demetilcitaloprāma un didemetilcitaloprāma koncentrācijas parasti ir attiecīgi 30 - 50% un 5 - 10% no citaloprāma koncentrācijas. Citaloprāma biotransformāciju par demetilcitalopramu mediē CYP2C19 (apm. 38%), CYP3A4 (apm. 31%) un CYP2D6 (apm. 31%).

### Eliminācija

Eliminācijas pusperiods ( $T_{1/2}$ )<sub>b</sub> ir aptuveni 1,5 dienas, sistēmiskais citaloprāma plazmatiskais klīrenss ( $Cl_s$ ) ir aptuveni 0,3 – 0,4 l/min, perorālais plazmatiskais klīrenss ( $Cl_{oral}$ ) ir aptuveni 0,4 l/min. Citaloprams tiek izvadīts galvenokārt caur aknām (85%), pārējā daļa (15%) caur nierēm; 12 – 23% dienas devas tiek izvadīta urīnā nemainīta citaloprāma veidā. Hepatiskais (reziduālais) klīrenss ir aptuveni 0,3 l/min un renālais klīrenss ir aptuveni 0,05 – 0,08 l/min.

### Linearitāte

Kinētika ir lineāra. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 – 2 nedēļās. Vidējā koncentrācija 300 nmol/l (165 – 405 nmol/l) tiek sasniegta, lietojot 40 mg dienas devu.

### Gados vecāki pacienti (> 65 g.v.)

Gados vecākiem pacientiem ir ilgstošāks pusperiods (1,5 – 3,75 dienas) un zemāki klīrensa rādītāji (0,08 – 0,3 /min) palēninātā metabolisma dēļ. Lietojot vienādu devu, līdzsvara koncentrācija gados vecākiem pacientiem bija apmēram divas reizes augstāka nekā jaunākiem pacientiem.

### Pavājināta aknu darbība

Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību citaloprams tiek izvadīts lēnāk. Citaloprāma eliminācijas pusperiods ir apmēram divas reizes garāks un citaloprāma līdzsvara koncentrācija noteiktas devas lietošanas gadījumā būs apmēram divas reizes augstāka nekā pacientiem ar normālu aknu darbību.

### Pavājināta nieru darbība

Saskaņots ZVA 22.06.2010.

Pacienti ar viegli vai mēreni pavājinātu nieru darbību citaloprams tiek izvadīts lēnāk, būtiski nemainoties citaloprama farmakokinētikai. Pašlaik nav pieejama informācija par pacientu ārstēšanu, kam ir izteikti pavājināta nieru darbība (kreatinīna klīrenss < 20 ml/min).

#### Polimorfisms

*In vivo* pētījumos novērots, ka citaloprama metabolismam nav klīniski nozīmīgs sparteīna/debrisokvīnea oksidācijas (CYP2D6) polimorfisms. CYP2C19 dēļ, piesardzības nolūkos pacientiem ar pavājinātu metabolizēšanu, sākotnējā deva nozīmējama 10 mg.

#### Farmakokinētiskās / farmakodinamiskās attiecības

Nav ciešas saistības starp citaloprama līmeni plazmā un terapeitisko atbildreakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Metabolīti neveicina kopējo antidepresanta efektu.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

#### Akūtā toksicitāte

Citalopramam ir neliela akūtā toksicitāte.

#### Hroniskā toksicitāte

Hroniskās toksicitātes pētījumos netika atklāti nozīmīgi dati, kas attiektos uz citaloprama terapeitisku lietošanu.

#### Reproduktīvie pētījumi

Ņemot vērā reproduktīvās toksicitātes pētījumu datus, nav iemesla īpašām bažām par citaloprama lietošanu sievietēm reproduktīvā vecumā.

Citaloprams izdalās mātes pienā zemā koncentrācijā.

Embriotoksicitātes pētījumos ar žurkām, lietojot devas pa 56 mg/kg dienā, kas izraisa mātītei toksicitāti, novērotas kaulu patoloģijas mugurkaula un ribu rajonā. Plazmas līmenis mātītei bija 2-3 reizes lielāks par terapeitisko koncentrāciju cilvēkam. Žurkām citaloprams neizraisīja nekādu ietekmi uz auglību, grūsnību un attīstību pēc dzimšanas, taču mazuliem bija samazināts dzimšanas svars. Citaloprams un tā metabolīti augļa organismā sasniedz koncentrāciju, kas 10 – 15 reizes pārsniedz koncentrāciju mātes plazmā. Klīniskā pieredze par lietošanu grūtniecēm un zīdīšanas periodā ir ierobežota.

#### Mutagēniskas un kancerogēniskas īpašības

Citalopramam nepiemīt mutagēniskas un kancerogēniskas īpašības.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Tabletes serde:

kukurūzas ciete,

laktozes monohidrāts,

mikrokristāliska celuloze,

kopovidons,

85% glicerols,

kroskarmelozes nātrija sāls,

magnija stearāts.

Apvalks:  
hipromelloze 5,  
makrogols 400,  
titāna dioksīds (E171).

## **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3 Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

Uz katra iesaiņojuma norādīts derīguma termiņš.

## **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

## **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Blisteri pa 28 tabletēm.

## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

01-0421

## **9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 1996 03 21

Pārreģistrācijas datums: 2001 10 21

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

2010.gada maijā