

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cipramil 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra tablete satur 23,1 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

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

Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Depresija.

Panikas lēkmes ar vai bez agorafobijas.

Obsesīvi kompulsīvi traucējumi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Depresija

Pieaugušie

Citaloprāmu lieto kā vienreizēju devu 20 mg dienā.

Atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas devu var palielināt maksimāli līdz 40 mg dienā.

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. Pacienti ar recidivējošu (unipolāru) depresiju uzturošā terapija var būt jāturpina vairākus gadus, lai novērstu jaunas epizodes.

Panikas lēkmes

Pieaugušie

Pirmajā nedēļā ieteicama deva 10 mg, pēc tam devu palielina līdz 20 mg dienā. Devu var turpmāk palielināt maksimāli līdz 40 mg dienā atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas.

Ārstēšanas ilgums

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

*Obsesīvi kompulsīvi traucējumi*Pieaugušie

Sākmā ieteicama deva ir 20 mg dienā. Devu nepieciešamības gadījumā var palielināt maksimāli līdz 40 mg dienā atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas.

Ārstēšanas ilgums

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

Gados vecāki pacienti (> 65 g.v.)

Gados vecākiem pacientiem deva jāsamazina uz pusi no ieteicamās devas, piemēram, līdz 10 – 20 mg dienā. Gados vecākiem pacientiem devu ieteicams paaugstināt maksimāli līdz 20 mg dienā.

Bērni un pusaudži (< 18 g.v.)

Citaloprāmu nedrīkst lietot bērnu un pusaudžu, jaunāku par 18 gadiem, ārstēšanai, skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pavājināta nieru darbība

Pacientiem ar viegli vai vidēji izteiktiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Piesardzība jāievēro pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktā).

Pavājināta aknu darbība

Pacientiem ar viegli vai vidēji izteiktiem aknu darbības traucējumiem sākotnējā deva pirmajās divās ārstēšanas nedēļās ieteicama pa 10 mg dienā. Atkarībā no katra pacienta individuālās atbildes reakcijas, devu var palielināt līdz 20 mg dienā. Piesardzība un īpaša uzmanība veicot devas titrēšanu nepieciešama pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vāji CYP2C19 metabolizētāji

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

Pārtraukšanas simptomi, pārtraucot SSAI lietošanu

Ir jāizvairās no straujas SSAI lietošanas pārtraukšanas. Pārtraucot citaloprāma terapiju, lietošanas deva jāsamazina pakāpeniski vienas līdz divu nedēļu laikā, lai samazinātu atcelšanas simptomu rašanās risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). 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

Citaloprāma tabletes lieto vienu reizi dienā.

Citaloprāma tabletes var lietot jebkurā diennakts laikā neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

MAOI (monoamīnoksidāzes inhibitori)

Citaloprāmu nedrīkst nozīmēt pacientiem, kas lieto monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI) (ieskaitot selegilīnu) dienas devas, kas augstākas par 10 mg dienā. Citaloprāma terapiju nedrīkst uzsākt ātrāk, kā 14 dienas pēc neatgriezeniskā MAOI lietošanas pārtraukšanas vai pēc laika pēc atgriezeniskā MAOI (RIMA) lietošanas pārtraukšanas, kāds noteikts RIMA lietošanas nosacījumos. MAOI lietošanu nedrīkst uzsākt ātrāk, kā septiņas dienas pēc citaloprāma lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citaloprāma lietošana vienlaicīgi ar linezolidu ir kontrindicēta, ja vien to neveic apstākļos, kad iespējams pacientu rūpīgi novērot un kontrolēt asinsspiedienu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citaloprāma lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar zināmu QT intervāla pagarināšanos vai iedzimtu pagarinātu QT intervāla sindromu.

Citaloprāma lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas pagarina QT intervālu, ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu.)

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Lietošana bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadiem

Cipramil nedrīkst lietot bērnu un pusaudžu, kas ir jaunāki 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 paradoksāla nemiera rašanās varbūtību, ieteicama maza sākuma deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hiponatriēmija

Ziņots par hiponatriēmiju, domājams antidiurētiskā hormona (ADH) sekrēcijas traucējumu dēļ, kā par reti sastopamu SSAI lietošanas blakusparādību, kas parasti, pārtraucot terapiju, bijusi atgriezeniska. Lielāks risks šķiet ir gados vecākām sievietēm dzimtes pacientēm.

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 citaloprāmu, 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, 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 atpakaļsaistīšanas 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, citaloprāma lietošana jāpārtrauc.

Krampji

Lietojot antidepresantus, ir krampju rašanās risks. Pacientam jāpārtrauc citaloprāma lietošana, tiklīdz parādās krampji. Jāizvairās no citaloprāma lietošanas pacientiem ar nestabilu epilepsiju un pacienti ar kontrolētu epilepsiju rūpīgi jānovēro. Jāpārtrauc citaloprāma lietošana, ja pieaug krampju rašanās biežums.

Cukura diabēts

Diabēta pacientiem SSAI lietošana var izmainīt glikēmijas kontroli. Var būt nepieciešama insulīna un/vai iekšķīgi lietojamo hipoglikēmisko līdzekļu devas pielāgošana.

Serotonīna sindroms

Retos gadījumos pacientiem, kas lieto SSAI, novērots "serotonīna sindroms". Par šā stāvokļa attīstību var norādīt simptomu kopums, kas ietver uzbudinājumu, trīci, mioklonusu un hipertermiju. Citaloprāma terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk simptomātiska ārstēšana.

Serotonīnērgiskas zāles

Citaloprāmu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm ar serotonīnērgisku efektu, piemēram, triptāniem (tostarp sumatriptānu un oksitriptānu), opioīdiem (tostarp tramadolu) un triptofānu.

Asiņošana

Saistībā ar SSAI ziņots par tādiem ādas asiņošanas laika un/vai asiņošanas traucējumiem kā ekhimozes, ginekoloģiskas asiņošanas, kuņģa-zarnu trakta asiņošanas un citas ādas un gļotādas asiņošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). SSAI/SNAI var paaugstināt pēcdzemdību asiņošanas risku (skatīt 4.6. un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kas lieto SSAI, jāievēro piesardzība, īpaši ja vienlaicīgi tiek lietotas aktīvās vielas, kas ietekmē trombocītu funkciju vai citas aktīvās vielas, kas var palielināt asiņošanas risku, kā arī pacientiem ar asiņošanas traucējumiem anamnēzē (skatīt 4.5. apakšpunktu).

EKT (elektrokonvulsīva terapija)

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

Asinszāle

Vienlaicīgi lietojot SSAI un divšķautņu asinszāli saturošus līdzekļus (*Hypericum perforatum*), var palielināties nevēlamo blakusparādību novērošanas biežums. Tāpēc citaloprāmu nevajadzētu lietot vienlaicīgi ar asinszāli saturošiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pārtraukšanas simptomi vai SSAI terapijas pārtraukšana

Pārtraukšanas simptomi bieži novēroti pārtraucot ārstēšanu, īpaši, ja pārtraukšana ir strauja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos par citaloprāma recidīvu novēršanu, blakusparādības pēc aktīvas ārstēšanas pārtraukšanas tika novērotas 40 % pacientu vs 20 % pacientu, kuri turpināja citaloprāma 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), uzbudinājums un trauksme, slikta dūša un/vai vemšana, trīce, apjukums, svīšana, galvassāpes, caureja, sirdsklauves, emocionāla nestabilitāte,

aizkaitināmība un redzes traucējumi ir visbiežāk novērotās reakcijas. 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 nejausi izlaista deva.

Šie simptomi ir pašierobežojoši un parasti izzūd 2 nedēļu laikā, tomēr atsevišķos gadījumos tie var turpināties ilgāk (2-3 mēnešus vai ilgāk). Tāpēc pārtraucot ārstēšanu, ieteicams pakāpeniski samazināt citaloprāma devu dažu nedēļu vai mēnešu laikā, atkarībā ar pacienta vajadzībām (skatīt „Pārtraukšanas simptomi pārtraucot SSAI lietošanu” 4.2. apakšpunktā).

Seksuāla disfunkcija

Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI)/ serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SNAI) var izraisīt seksuālās disfunkcijas simptomus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir ziņots par ilgstošu seksuālo disfunkciju, kuras simptomi ir saglabājušies pat pēc SSAI/SNAI lietošanas pārtraukšanas.

Psihozes

Ārstējot psihozes pacientus ar depresijas epizodēm, var pastiprināties psihozes simptomi.

QT intervāla pagarināšanās

Ir atklāts, ka citaloprāma lietošana izraisa devas atkarīgu QT intervāla pagarināšanos. Pēc produkta laišanas apgrozībā ir ziņots par ventrikulārās aritmijas gadījumiem, ieskaitot *Torsades de pointes*, pārsvarā sievietes dzimtes pacientēm, ar hipokaliēmiju vai iepriekš esošu QT intervāla pagarināšanos vai kādu citu sirds slimību (skatīt 4.3., 4.5., 4.8., 4.9. un 5.1. apakšpunktu).

Piesardzība jāievēro pacientiem, ar ievērojamu bradikardiju, nesen pārciestu akūtu miokarda infarktu vai nekompensētu sirds mazspēju.

Elektrolītu traucējumi, tādi kā hipokaliēmija un hipomagnēmija pastiprina ļaundabīgas aritmijas rašanās risku un tāpēc tas jānovērš pirms citaloprāma terapijas uzsākšanas.

Ja tiek ārstēti pacienti ar stabilu sirds saslimšanu, pirms terapijas uzsākšanas jāapsver EKG veikšanas iespēja.

Ja citaloprāma terapijas laikā parādās sirds aritmijas pazīmes, terapija jāpārtrauc un jāveic EKG.

Slēgta kakta glaukoma

SSAI, ieskaitot citaloprāma, lietošana var ietekmēt acs zīlītes izmēru, kā rezultātā rodas midriāze. Šī midriāze var sašaurināt acs redzes leņķi, kā rezultātā palielinās acs iekšējais spiediens un rodas slēgta kakta glaukoma, īpaši pacientiem, kas tam ir predisponēti. Tāpēc citaloprāms lietojams piesardzīgi pacientiem ar slēgta kakta glaukomu vai glaukomu slimības vēsturē.

Palīgvielas

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Farmakodinamiskā līmenī ir bijuši ziņojumi par serotonīna sindroma gadījumiem saistībā ar citaloprāmu, moklobemīdu un buspironu.

Kontrindicētas kombinācijas

MAO inhibitori

Citaloprāma un MAO-inhibitoru vienlaicīgas lietošanas rezultātā var rasties nopietnas blakusparādības, ieskaitot serotonīna sindromu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Par smagām un reizēm letālām mijiedarbībām ziņots pacientiem lietojot SSAI vienlaicīgi ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI), ieskaitot neatgriezenisko MAOI selegilīnu un atgriezeniskos MAOI linezolidu un moklobemīdu un pacientiem, kas nesen pārtraukuši SSAI lietošanu un uzsākuši MAOI lietošanu.

Ir daži ziņojumi, kas norāda uz serotonīna sindroma pazīmēm. Aktīvajai vielai mijiedarbojoties ar MAOI, iespējams novērot sekojošus simptomus: hipertermija, stīvums, mioklonus, autonoma nestabilitāte ar iespējamu ātru dzīvībai svarīgu pazīmju svārstīšanos, garīgā stāvokļa izmaiņas, ieskaitot apjukumu, aizkaitināmību un pārmērīgu uzbudinājumu, kas progresē līdz delīrijam un komai (skatīt 4.3. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās

Nav veikti pētījumi par farmakokinētisko un farmakodinamisko mijiedarbību starp citaloprāmu un citiem medicīniskiem produktiem, kas pagarina QT intervālu. Citaloprāma un šo medicīnisko līdzekļu papildinošā iedarbība nav izslēdzama. Tāpēc, citaloprāma un medicīnisko līdzekļu, kas pagarina QT intervālu, tādu kā, IA un III klases pretaritmijas līdzekļu, antipsihotisko līdzekļu (piem., fenitiazīna atvasinājumu, pimožīda, haloperidola), triciklisko antidepresantu, dažu pretmikrobo līdzekļu (piem., sparfloksacīna, moksifloksacīna, eritromicīna IV, pentamidīna, pret-malārijas līdzekļu īpaši halofantrīna), dažu antihistamīnu (piem., astemizola, mizolastīna) u.c. vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.

Pimožīds

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

Kombinācijas, kas jālieto ar piesardzību

Selegilīns (selektīvs MAO-B inhibitors)

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā mijiedarbības pētījumā, lietojot vienlaicīgi citaloprāmu (20 mg dienā) un selegilīnu (10 mg dienā) (selektīvs MAO-B inhibitors), netika novērotas klīniski nozīmīgas mijiedarbības.

Citaloprāma un selegilīna (devās virs 10 mg dienā) vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Serotonīnērgiskas zāles

Litījs un triptofāns

Klīniskos pētījumos, kuros citaloprāmu lietoja vienlaikus ar litiju, netika konstatēta farmakodinamiska mijiedarbība. Tomēr ir ziņots par pastiprinātiem efektiem, lietojot SSAI vienlaicīgi ar litiju vai triptofānu, tāpēc, lietojot vienlaicīgi citaloprāmu un šīs zāles, jāievēro piesardzība. Jāturpina ierastā litija līmeņa novērošana.

Vienlaicīga serotonīnērgisku zāļu, piemēram, opioīdu (tostarp tramadola) un triptānu (tostarp sumatriptāna un oksitriptāna) lietošana var izraisīt ar 5-HT saistītu efektu pastiprināšanos.

Līdz turpmākajai informācijai, vienlaicīga citaloprāma un 5-HT agonistu, tādu kā sumatriptāna un citu triptānu, vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asinszāle

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

Farmakokinētiskās mijiedarbības nav pētītas.

Asiņošana

Piesardzība jāievēro pacientiem, kas vienlaicīgi lieto antikoagulantus, līdzekļus, kas ietekmē trombocītu funkciju, tādus kā, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPIL), acetilsalicilskābe, dipiridamols un tiklopidīns, vai citas zāles (piemēram, atipiskos antipsihotiskos līdzekļus), kas var palielināt asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

EKT (elektrokonvulsīva terapija)

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

Alkohols

Nav atklāta neviena nevēlama farmakodinamiska vai farmakokinētiska mijiedarbība starp citaloprāmu un alkoholu. Tomēr citaloprāma un alkohola vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Zāles, kas izraisa hipokaliēmiju/hipomagnēmiju

Jāievēro piesardzība vienlaicīgi lietojot zāles, kas izraisa hipokaliēmiju/ hipomagnēmiju, jo šie stāvokļi palielina ļaundabīgas aritmijas rašanās risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kas mazina krampju rašanās sliekšni

SSAI var mazināt krampju rašanās sliekšni. Piesardzība jāievēro vienlaicīgi lietojot citas zāles, kas var pazemināt krampju rašanās sliekšni (piemēram, antidepresantus (SSAI), neiroleptiskos līdzekļus (tioksantēns un butirofenoni), meflokvīnu, bupropionu un tramadolu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Starpnieks citaloprāma biotransformācijai uz demetilcitaloprāmu ir citohroma P450 sistēmas izoenzīmi CYP2C19 (apm. 38 %), CYP3A4 (apm. 31 %) un CYP2D6 (apm. 31 %). Tas, ka citaloprāmu metabolizē vairāk nekā viens CYP, nozīmē, ka tā biotransformācijas inhibīcija ir mazāk iespējama kā viena enzīma inhibīcijas kompensēšana ar otru. Tāpēc ir maz iespējams, ka vienlaicīga citaloprāma un citu zāļu lietošana var izraisīt farmakokinētiskas zāļu mijiedarbības.

Pārtika

Nav ziņots, ka citaloprāma absorbēšanos un citas farmakokinētiskās īpašības ietekmētu ēdiens.

Citu zāļu ietekme uz citaloprāma farmakokinētiku

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

Farmakokinētiskos mijiedarbības pētījumos ar litiju un citaloprāmu netika atklātas nekādas farmakokinētiskas mijiedarbības (skatīt arī iepriekš).

Cimetidīns (spēcīgs CYP2D6, 3A4 un 1A2 inhibitors) mēreni palielina citaloprāma vidējo līdzsvara koncentrāciju. Jāievēro piesardzība, lietojot citaloprāmu vienlaikus ar cimetidīnu. Var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Cimetidīns

Cimetidīns, zināms enzīmu inhibitors, mēreni palielina citaloprāma vidējo līdzsvara koncentrāciju. Jāievēro piesardzība, lietojot citaloprāmu vienlaikus ar cimetidīnu. Vienlaicīga escitaloprāma (citaloprāma aktīvais enantiomērs) un omeprazola (CYP2C19 inhibitors) lietošana 30 mg reizi dienā izraisīja mērenu (apmēram 50 %) escitaloprāma koncentrācijas pieaugumu plazmā. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi ar CYP2C19 inhibitoriem (piemēram, omeprazolu, esomeprazolu, flukonazolu, fluvoksamīnu, lansoprazolu, tiklopidīnu) vai cimetidīnu, jāievēro piesardzība. Var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Metoprolols

Jāievēro piesardzība, ja citaloprāms tiek lietots vienlaicīgi ar zālēm, kuras pārsvarā metabolizē enzīmi un kam ir šaura terapeitiska iedarbība, piemēram, flekainīdīns, propafenons un metoprolols (ja lieto sirds darbības traucējumu ārstēšanai) vai dažas zāles, kas iedarbojas uz CNS un kuras pamatā metabolizē CYP2D6, piemēram, tādi antidepresanti kā dezipramīns, klomipramīns un nortriptilīns vai antipsihotiskie līdzekļi kā risperidons, tioridazīns un haloperidols. Var būt nepieciešama devas pielāgošana. Vienlaicīga metoprolola lietošana izraisīja divkārtu metoprolola koncentrācijas plazmā palielināšanos, bet statistiski nenozīmīgi ietekmēja metoprolola ietekmi uz asinsspiedienu un sirds ritmu.

Citaloprāma ietekme uz citām zālēm

Farmakokinētiskas/farmakodinamiskas mijiedarbības pētījumā, vienlaicīgi lietojot citaloprāmu un metoprololu (CYP2D6 substrāts), konstatēja metoprolola koncentrācijas divkārtu palielināšanos, taču metoprolola efekts uz asinsspiedienu un sirds ritmu veseliem brīvprātīgiem statistiski nozīmīgi nepalielinājās.

Jāievēro piesardzība lietojot metoprololu vienlaicīgi ar citaloprāmu. Iespējams, nepieciešama devas pielāgošana.

Citaloprāms un demetiltitaloprāms ir nenozīmīgi CYP2C9, CYP2E1 un CYP3A4 inhibitori, un tikai vāji CYP1A2, CYP2C19 un CYP2D6 inhibitori, salīdzinot ar citiem SSAI, kas noteikti kā spēcīgi inhibitori.

Levomepromazīns, digoksīns, karbamazepīns

Tādējādi, lietojot citaloprāmu vienlaicīgi ar CYP1A2 substrātiem (klozapīns un teofilīns), CYP2C9 (varfarīns), CYP2C19 (imipramīns un mefenitoīns), CYP2D6 (sparteīns, imipramīns, amitriptilīns, risperidons) un CYP3A4 (varfarīns, karbamazepīns (un tā metabolīts karbamazepīna epoksīds) un triazolams), netika novērotas farmakokinētikas izmaiņas vai arī tās bija ļoti mazas, klīniski nenozīmīgas.

Netika novērota mijiedarbība starp citaloprāmu un levomepromazolu vai digoksīnu (norādot uz to, ka citaloprāms neinducē un neinhibē P-glikoproteīnu).

Dezipramīns un imipramīns

Farmakokinētiskajos pētījumos netika novērota ietekme ne uz citaloprāma, ne imipramīna līmeni, lai gan dezipramīna - imipramīna primārā metabolīta - līmenis bija paaugstināts. Lietojot dezipramīnu vienlaicīgi ar citaloprāmu, tika novērots paaugstināts dezipramīna līmenis plazmā. Iespējams, nepieciešama dezipramīna devas samazināšana.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Publicētajos materiālos par grūtniecēm (vairāk kā 2 500 atklāti iznākumi) netika minēta malformatīva feto/neonātāla toksicitāte. Tomēr citaloprāmu nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, ja vien nav būtiski nepieciešams un tikai pēc rūpīgas ieguvuma/riska izvērtēšanas.

Jaundzimušie jānovēro, ja māte turpina citaloprāma 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, hipertoniya, hipotoniya, hiperrefleksija, trīce, nervozitāte, aizkaitināmība, letargija, 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.

Novērojumu dati liecina par paaugstinātu (mazāk nekā 2 reizes) pēcdzemdību asiņošanas risku pēc SSAI/SNAI iedarbības mēnesi pirms dzemdībām (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Citaloprāms izdalās mātes pienā. 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.

Fertilitāte

Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem norāda, ka citaloprāms var ietekmēt spermas kvalitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ziņojumi par gadījumiem saistībā ar dažu SSAI lietošanu cilvēkiem norāda, ka efekts uz spermas kvalitāti ir atgriezenisks. Līdz šim nav novērota ietekme uz cilvēka auglību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Citaloprāms viegli līdz mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Psihoaktīvi līdzekļi var samazināt spēju pieņemt lēmumus un reaģēt ārkārtas gadījumos. Pacienti jāinformē par šo iedarbību un jābrīdina, ka var būt traucēta spēja vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Parasti citaloprāma 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** orgānu sistēmas klasifikācijas un novērošanas biežuma.

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

Tabulā norādītas ar selektīvo serotonīnerģisko atpakaļsaistīšanas inhibitoru un/vai citaloprāma lietošanu saistītas nevēlamas zāļu blakusparādības procentos, kas novērotas $\geq 1\%$ pacientu dubultmaskētos placebo kontrolētos pētījumos vai pēcmārketinga periodā.

Biežums tiek iedalīts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $\leq 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $\leq 1/1,000$) un ļoti reti ($\geq 1/10000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA Organu sistēmas klasifikācija	Biežums	Ieteicamie termini
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi	nav zināms	Trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	nav zināms	Paaugstināta jutība, anafilaktiskas reakcijas
Endokrīnās sistēmas traucējumi	nav zināms	Antidurētiskā hormona neatbilstoša sekrēcija, hiperprolaktinēmija
Metabolisma un barošanās traucējumi	bieži	Samazināta ēstgriba, ķermeņa masas samazināšanās
	retāk	Palielināta ēstgriba, ķermeņa masas

		palielināšanās
	reti	Hiponatriēmija
	nav zināms	Hipokaliēmija
Psihiskie traucējumi	bieži	Uzbudinājums, samazināta dzimumtieksme, trauksme, nervozitāte, apjukums, orgasma traucējumi (sievietēm), neparasti sapņi
	retāk	Agresija, depersonalizācija, halucinācijas, mānija
	nav zināms	Panikas lēkmes, bruksisms, nemierīgums, domas par pašnāvību un pašnāvnieciska uzvedība ¹
Nervu sistēmas traucējumi	ļoti bieži	Galvassāpes, miegainība, bezmiegs,
	bieži	Trīce, parestēzija, reibonis, uzmanības traucējumi
	retāk	Ģibonis
	reti	Lēkmes (grand mal), diskinēzija, garšas traucējumi
	nav zināms	Krampji, serotonīna sindroms, ekstrapiramidāli traucējumi, akatīzija, kustību traucējumi
Acu slimības	retāk	Zīlītes paplašināšanās
	nav zināms	Redzes traucējumi
Ausu un labirinta traucējumi	bieži	Tinnīts
Sirds funkcijas traucējumi	retāk	Bradikardija, tahikardija
	nav zināms	QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā, ventrikulāra aritmija ieskaitot <i>Torsades de pointes</i>
Asinsvadu sistēmas traucējumi	reti	Asiņošana
	nav zināms	Ortostatiska hipotensija
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	bieži	Žāvas
	nav zināms	Deguna asiņošana
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	ļoti bieži	Sausums mutē, slikta dūša
	bieži	Caureja, vemšana, aizcietējums
	nav zināms	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (ieskaitot rektālo asiņošanu)
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	reti	Hepatīts
	nav zināms	Izmainīti aknu darbības testu rezultāti
Ādas un zemādas audu bojājumi	ļoti bieži	Pastiprināta svīšana
	bieži	Nieze
	retāk	Nātrene, alopēcija,

		izsitumi, purpura, fotosensitivitāte
	nav zināms	Zilumi, angioedēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	bieži	Mialģija, artralģija
Nieru un urīnceļu traucējumi	retāk	Urīna aizture
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	bieži	Impotence, ejakulācijas traucējumi, nespēja sasniegt ejakulāciju
	retāk	Sievietēm: menorāģija
	nav zināms	Sievietēm: metrorāģija, pēcdzemdību asiņošana ² Vīriešiem: priapisms, galaktoreja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	bieži	Vispārējs vājums
	retāk	Tūska
	reti	Pireksija

Pacientu skaits: Citaloprams / placebo = 1346 / 545

¹ Saņemti ziņojumi par pašnāvības domām un pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem citaloprāma lietošanas laikā vai drīz pēc lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

² Par šo traucējumu ziņots kā par SSAI/SSAI grupas zālēm raksturīgu ietekmi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās

Pēc zāļu lietošanas apgrozībā ir ziņots par ventrikulārās aritmijas gadījumiem, ieskaitot *Torsades de pointes*, pārsvarā sieviešu dzimuma pacientēm, ar hipokaliēmiju vai iepriekš esošu QT intervāla pagarināšanos vai kādu citu sirds slimību (skatīt 4.3., 4.4., 4.5., 4.9. un 5.1. apakšpunktu).

Kaulu lūzumu risks

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 citaloprāma lietošanu (īpaši, ja tas tiek darīts strauji), bieži novērojami pārtraukšanas simptomi. Reibonis, jušanas traucējumi (ieskaitot parestēziju), miega traucējumi (ieskaitot bezmiegu un spilgtus sapņus), uzbudinājums un trauksme, slikta dūša un/vai vemšana, trīce, apjukums, svīšana, galvassāpes, caureja, sirdsklauves, emocionāla nestabilitāte, aizkaitināmība un redzes traucējumi ir visbiežāk novērotās reakcijas. Parasti 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 citaloprāma lietošanu, ieteicams pakāpeniski samazināt devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai Jersikas ielā 15 Rīgā, LV 1003

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Toksicitāte

Salīdzinoši klīniski dati par citaloprāma pārdozēšanu ir ierobežoti un bieži vien vienlaicīgi ir arī citu zāļu/alkohola pārdozēšana. Pārdozējot citaloprāmu 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 citaloprāma pārdozēšanas simptomiem: krampji, tahikardijas, miegainība, QT intervāla pagarināšanās, koma, vemšana, trīce, hipotensija, sirds darbības apstāšanās, slikta dūša, serotonīna sindroms, uzbudinājums, bradikardija, reibonis, Hisa kūlīša zaru blokāde, QRS pagarināšanās, hipertensija, midriāze, *Torsades de pointes*, stupors, svīšana, cianoze, hiperventilācija un atriāla un ventrikulārā aritmija.

Ārstēšana

Nav specifiska citaloprāma antidota. Terapijai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Jāapsver aktivētās ogles, osmotisku laksatīvu līdzekļu (tāda kā nātrija sulfāta) lietošana un kuņģa skalošanas iespēja. Ja ir traucēta pacienta samaņa, pacients jāintubē. Jānovēro EKG un vitāli svarīgās pazīmes. Pacienti ar sastrēguma sirds mazspēju/bradikardiju, pacientiem, kas vienlaicīgi lieto medicīniskus līdzekļus, kas pagarina QT intervālu, vai pacientiem ar traucētu metabolismu, piem., aknu darbības traucējumiem, pārdozēšanas gadījumā ieteicams veikt EKG.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antidepresanti, selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori.

ATĶ kods: N 06 AB 04

Darbības mehānisms

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

Citaloprāms ir ļoti selektīvs serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitors (SSAI), kas nemaz vai minimāli ietekmē noradrenalīna (NA), dopamīna (DA) un gamma aminosviestskābes (GASS) saistīšanos.

Citaloprāmam nav vai arī ir ļoti neliela afinitāte pret dažādiem receptoriem, to vidū 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA, D₁ un D₂ receptoriem, α₁, α₂ un β adrenoreceptoriem, histamīna H₁, muskarīna holīnērgiskiem, benzodiazepīna un opioīdu receptoriem, vai tās nav vispār.

Citaloprāma galvenie metabolīti visi ir SSAI, lai gan to efektivitātes un selektivitātes rādītāji ir zemāki nekā citaloprāmam. 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, citaloprāms nomāc miega REM fāzi un paildzina dziļā lēno viļņu miega fāzi.

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

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

Citaloprāms nemazināja siekalu izdalīšanos reizes devas pētījumā brīvprātīgiem, kā arī būtiski neietekmēja kardiovaskulāros parametrus veselīgiem brīvprātīgiem nevienā no šiem pētījumiem. Citaloprāms neietekmē augšanas hormona līmeni serumā.

Dubultaklā, placebo kontrolētā EKG pētījumā veseliem pieaugušajiem tika novērotas QTc izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo (Friderika korekcija) 7,5 (90 % CI 5,9 – 9,1) msec 20 mg dienas devas grupā un 16,7 (90 % CI 15,0 – 18,4) msec 60 mg dienas devas grupā (skatīt 4.3., 4.4., 4.5., 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

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 %.

Sadalījums

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

Biotransformācija

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

Eliminācija

Eliminācijas pusperiods ($T_{1/2b}$) 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.

Citaloprāms tiek izvadīts galvenokārt caur aknām (85 %), pārējā daļa (15 %) caur nierēm; 12 – 23 % dienas devas tiek izvadīta urīnā neizmainīta 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 citaloprāms 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

Pacientiem ar viegli vai mēreni pavājinātu nieru darbību citaloprāms tiek izvadīts lēnāk, būtiski nemainoties citaloprāma farmakokinētikai. Pašlaik nav pieejama informācija par pacientu ārstēšanu, kam ir izteikti pavājināta nieru darbība (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

Polimorfisms

In vivo pētījumos novērots, ka citaloprāma metabolismam nav klīniski nozīmīgs sparteīna/debrisokvīna oksidācijas (CYP2D6) polimorfisms. CYP2C19 dēļ, piesardzības nolūkos pacientiem ar pavājinātu metabolizēšanu, sākotnējā deva nozīmējama 10 mg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūtā toksicitāte

Citaloprāmam ir neliela akūtā toksicitāte.

Hroniskā toksicitāte

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

Reproduktīvie pētījumi

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

Embriotoksicitātes pētījumos ar žurkām, lietojot devas pa 56 mg/kg dienā, kas izraisa mātītei toksicitāti, tika novērotas kaulu patoloģijas mugurkaula un ribu rajonā. Plazmas līmenis mātītei bija 2-3 reizes lielāks par terapeitisko koncentrāciju cilvēkam. Žurkām citaloprāms neizraisīja ietekmi uz auglību, grūsnību un attīstību pēc dzimšanas, taču mazuļiem bija samazināts dzimšanas svars. Citaloprāms un tā metabolīti augļa organismā sasniedz koncentrāciju, kas 10 – 15 reizes pārsniedz koncentrāciju mātes plazmā.

Mutagēniskas un kancerogēniskas īpašības

Citaloprāmam nepiemīt mutagēniskas un kancerogēniskas īpašības.

Pētījumi ar dzīvniekiem norāda, ka citaloprāms izraisa auglības koeficienta un grūtniecības koeficienta pazemināšanos, implantāciju skaita samazināšanos un anormālu spermu, lietojot devas, kas krietni augstākas nekā cilvēkiem lietojamās devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes serde:

kukurūzas ciete,
laktozes monohidrāts,
mikrokristāliska celuloze,
kopovidons,
85 % glicerīns,
kroskarmelozes nātrija sāls,
magnija stearāts.

Apvalks:

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

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVdH/Alumīnija blisteri pa 28 tabletēm.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

01-0421

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 1996.gada 21.marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012.gada 16.aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

10/2023