

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Oropram 10 mg, 20 mg og 40 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Cítalópramhýdróbrómíð, samsvarandi cítalópram 10 mg, 20 mg eða 40 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Oropram 10 mg: Hvítar, kringlóttar, kúptar, filmuhúðaðar töflur, 6 mm.

Oropram 20 mg: Hvítar, kringlóttar, kúptar filmuhúðaðar töflur, 8 mm, með deiliskoru á hvorri hlið og kanti.

Oropram 40 mg: Hvítar, kringlóttar, kúptar, filmuhúðaðar töflur, 10 mm, með deiliskoru á hvorri hlið og kanti.

20 mg og 40 mg töflum má skipta í jafna helminga.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Þunglyndi.

Felmtursröskun (ofsahræðsla) með eða án víðáttufælni (panic disorder with or without agoraphobia).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Þunglyndi

Fullorðnir: Citalopram skal gefa sem stakan 20 mg skammt til inntöku einu sinni á dag.

Skammtinn má stækka samkvæmt svörun hvers sjúklings í að hámarki 40 mg á dag.

Felmtursröskun

Fullorðnir: Mælt er með stökum 10 mg skammti til inntöku fyrstu vikuna áður en skammturinn er stækkaður í 20 mg á dag. Skammtinn má hækka samkvæmt svörun hvers sjúklings í að hámarki 40 mg á dag.

Aldraðir sjúklingar (> 65 ára)

Hjá öldruðum sjúklingum skal minnka skammtinn niður í helming af ráðlögðum skammti, t.d. 10-20 mg á dag. Ráðlagður hámarksskammtur hjá öldruðum er 20 mg á dag.

Börn og unglingar

Notkun lyfsins er ekki ráðlögð hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg ef sjúklingurinn hefur væga til miðlungs alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Engin reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <20 ml/mín).

Skert lifrarstarfsemi

Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg á dag fyrstu tvær vikur meðferðar hjá sjúklingum með væga eða miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Skammtinn má stækka samkvæmt svörun hvers sjúklings í að hámarki 20 mg á dag. Ráðlagt er að gæta varúðar og að stækka skammta mjög varlega hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Einstaklingar með skert CYP2C19 umbrot

Ráðlagður upphafsskammtur fyrstu tvær vikur meðferðar hjá sjúklingum sem vitað er að hafa skert CYP2C19 umbrot er 10 mg á dag. Skammtinn má stækka samkvæmt svörun hvers sjúklings í að hámarki 20 mg á dag (sjá kafla 5.2).

Lengd meðferðar

Áhrif gegn þunglyndi og áhrif gegn felmtursröskun koma yfirleitt fram eftir 2-4 vikna meðferð.

Meðferð með þunglyndislyfjum er gegn einkennum og þarf því að vara í nægilega langan tíma, yfirleitt í 6 mánuði eða meira til að fyrirbyggja bakslag.

Hámarksvirkni cítalóprams gegn felmtursröskun næst eftir um það bil 3 mánuði og svörun helst við áframhaldandi meðferð. Nauðsynlegt getur verið að halda meðferð áfram í nokkra mánuði, í samræmi við svörun einstakra sjúklinga.

Lyfjagjöf

Cítalópram töflur skal gefa einu sinni á dag. Töflurnar má taka inn óháð máltíðum, en ásamt vökva.

Meðferðarrofseinkenni sem hafa sést þegar meðferð með cítalóprami er hætt

Forðast skal að hætta meðferð snögglega. Þegar meðferð með cítalóprami er hætt, skal dregið úr skömmtum smám saman, á a.m.k. einni til tveimur vikum til að draga úr hugsanlegum meðferðarrofseinkennum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef óbærileg einkenni koma fram í kjölfar skammtaminnkunar, eða þegar meðferð er hætt má íhuga að hefja gjöf lyfsins aftur með fyrri skömmtum. Læknirinn gæti í framhaldi af því haldið áfram að minnka skammtinn, en þá í fleiri áföngum.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir cítalóprami eða einhverju hjálparefnanna.
- Ekki má nota cítalópram samhliða pílmózíði (sjá einnig kafla 4.5).

MAO hemlar (monoamínóxídasahemlar) (sjá kafla 4.5)

Í sumum tilvikum koma fram einkenni er líkjast serótónín heilkenni.

- Cítalópram skal ekki gefa sjúklingum sem fá MAO (mónóamínóxídas) hemla, þ.m.t. selegilín í dagsskömmtum sem eru stærri en 10 mg/dag.
- Cítalópram skal ekki gefið í fjórtán daga eftir að notkun óafturkræfs MAO hemils er hætt eða í þann tíma sem tiltekinn er eftir að notkun afturkræfs MAO hemils er hætt, samkvæmt upplýsingum um eiginleika afturkræfa MAO hemilsins. Notkun MAO hemla skal ekki hefja fyrr en sjö dögum eftir að notkun cítalóprams er hætt (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota cítalópram samhliða línezólíði nema aðstæður séu fyrir hendi til nákvæms eftirlits og mælinga á blóðþrýstingi (sjá kafla 4.5).

Ekki má nota cítalópram hjá sjúklingum með þekkta lengingu á QT-bili eða meðfætt heilkenni langs QT-bils.

Ekki má nota cítalópram ásamt lyfjum sem vitað er að lengja QT-bil (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aukning kvíða (paradoxical anxiety)

Við upphaf meðferðar með þunglyndislyfjum gegn felmtursröskun getur kvíði aukist hjá einstaka sjúklingum. Yfirleitt dregur úr þessum mótsagnakenndu áhrifum á fyrstu tveimur vikum eftir að meðferð hefst. Ráðlagt er að gefa lítinn upphafsskammt til að draga úr hættu á mótsagnarkenndum kvíðaáhrifum (sjá kafla 4.2).

Sykursýki

Meðferð með SSRI lyfjum getur breytt blóðsykursstýringu hjá sykursjúkum. Aðlaga gæti þurft skammta af insúlíni og/eða sykursýkilyfjum til inntöku.

Krampar

Notkun cítalóprams skal hætt hjá sjúklingum sem fá krampa. Forðast skal notkun cítalóprams hjá sjúklingum með óstöðuga flogaveiki og fylgjast skal vel með sjúklingum með flogaveiki sem hafa stjórn á sjúkdóminum. Notkun cítalóprams skal hætt ef tíðni krampakasta eykst.

Raflostsmeðferð (ECT)

Lítill klínísk reynsla er af notkun cítalóprams samhliða raflostsmeðferð. Því er ráðlagt að gæta varúðar.

Geðhæð

Gæta skal varúðar við notkun cítalóprams hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi með geðhæð/ólmhug (manic/hypomanic-depressive illness) þar sem hætta er á að það þróist yfir í geðhæðarlotu. Notkun cítalóprams skal alltaf hætt ef sjúklingur stefnir í geðhæðarlotu.

Blæðingar

Greint hefur verið frá lengdum blæðingartíma og/eða óeðlilegum blæðingum, svo sem flekkblæðingum, purpura, blæðingum frá leggöngum, blæðingum í meltingarvegi og öðrum blæðingum í húð eða slímhúð við notkun SSRI lyfja (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem taka SSRI lyf einkum við samhliða notkun lyfja sem vitað er að hafa áhrif á blóðflöguvirkni eða önnur virk efni sem geta aukið hættu á blæðingum sem og hjá sjúklingum með sögu um blæðingasjúkdóma (sjá kafla 4.5).

Serótónín heilkenni

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá serótónín heilkenni hjá sjúklingum sem nota SSRI lyf. Sambland einkenna geta bent til slíks ástands svo sem æsingur, skjálfti, vöðvakippir og ofurhiti. Meðferð með cítalóprami skal strax hætt og meðferð gegn einkennum hafin.

Serótónvirk lyf

Cítalópram skal ekki nota samhliða lyfjum með serótónvirk áhrif, s.s. sumatriptani eða öðrum triptanlyfjum, tramadóli, oxitriptani og tryptóphan.

Geðrof

Meðferð hjá geðrofssjúklingum með þunglyndisköst, getur aukið geðrofseinkenni.

Notkun hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára

Cítalópram skal ekki nota hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Í klínískum rannsóknum kom sjálfsvígstengd hegðun (sjálfsvígstilraunir og sjálfsvígshugsanir), fjandskapur (einkum árásargirni, mótþrói og reiði) oftar fram meðal barna og unglínga sem voru meðhöndluð með geðdeyfðarlyfjum en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Sé notkun samt sem áður ákveðin eftir klínískt mat, á að fylgjast vel með hvort sjálfsvígseinkenni komi fram. Að auki vantar upplýsingar um öryggi langtímanotkunar hjá börnum og unglíngum varðandi vöxt, þroska og vitsmuna- og atferlisþroska.

Sjálfsvíg/sjálfsvígs hugmyndir eða klínísk versnun

Aukin hætta á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum fylgir þunglyndi. Sú hætta er viðvarandi þar til umtalsverðum bata er náð. Eftir að meðferð hefst þarf að fylgjast náið með sjúklingum þar sem nokkrar vikur geta liðið þar til bati næst. Almenn klínísk reynsla af notkun þunglyndislyfja sýnir að hætta á sjálfsvígi getur aukist á fyrri stigum bata.

Sjálfsvígstengd hegðun getur einnig fylgt öðrum geðsjúkdómum sem cítalóprami gæti verið ávísað við. Að auki geta verið sjúkdómatengsl milli þeirra og alvarlegs þunglyndis. Sömu varúðarráðstafanir

ætti því að gera þegar sjúklingar sem haldnir eru alvarlegu þunglyndi eru meðhöndlaðir og þegar sjúklingar sem haldnir eru öðrum geðsjúkdómum eru meðhöndlaðir.

Aukin hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígstilraunum er hjá sjúklingum sem hafa sögu um sjálfsvígstengda hegðun eða hugsanir og þeim sem hafa mótað hugmyndir um sjálfsvíg í marktækum mæli áður en lyfjameðferð hefst og þarf að fylgjast náið með þeim meðan meðferðin varir. Safngreining klínískra rannsókna á þunglyndislyfjum, með lyfleysu sem viðmið, hjá fullorðnum sjúklingum með geðtruflanir, sýndi aukna hættu á sjálfsvígstengdri hegðun hjá þeim sem tóku þunglyndislyf umfram þá sem fengu lyfleysu hjá sjúklingum yngri en 25 ára.

Viðhafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með lyfinu, einkum þeim sem eru í aukinni hættu, sérstaklega í upphafi meðferðar og eftir skammtabreytingar. Sjúklinga (og þá sem annast þá) skal láta vita að fylgjast þarf með klínískri versnun, hvort einkenni um sjálfsvígshugmyndir/hegðun eða óvenjulegar breytingar á hegðun koma fram og að leita í þeim tilvikum tafarlaust læknishjálpar.

Hvíldaróþol/hughreyfi óróleiki (Akathisia/psychomotor restlessness)

Notkun citalóprams hefur verið tengd myndun hvíldaróþols (akathisia), sem einkennist af huglægt óþægilegum eða illþólanlegum óróleika og hreyfiþörf en oft fylgir að viðkomandi getur hvorki staðið eða setið kyrr. Mestar líkur eru á þessu á fyrstu vikum meðferðar. Hjá þeim sjúklingum sem fá þessi einkenni getur verið skaðlegt að auka skammtinn.

Meðferðarrofseinkenni sem koma fram þegar meðferð með citalóprami er hætt

Meðferðarrofseinkenni þegar meðferð er hætt eru algeng, einkum ef meðferð er hætt snögglega (sjá kafla 4.8). Í klínískri rannsókn með citalópram á fyrirbyggingu bakslags komu aukaverkanir fyrir hjá 40% sjúklinga sem hættu meðferð en 20% þeirra sem héldu áfram að taka citalópram.

Hættan á fráhrarfseinkennum getur verið háð nokkrum þáttum þ.á m. lengd meðferðar, skammtastærð og hversu hratt skammtar eru minnkaðir. Sundl, skyntruflanir (þ.m.t. náladofi), svefntruflanir (þ.m.t. svefnleysi og ákafar draumfarir), æsingur eða kvíði, ógleði og/eða uppköst, skjálfti, rugl, svitatilhneiging, höfuðverkur, niðurgangur, hjartsláttarónot, tilfinningalegt ójafnvægi, skapstygð og sjóntruflanir eru þau einkenni sem oftast hefur verið skýrt frá. Almennt eru þessi einkenni væg til miðlungs alvarleg en geta þó verið mjög óþægileg hjá sumum sjúklingum.

Einkennin koma venjulega fram fyrstu dagana eftir að meðferð er hætt, en tilkynnt hefur verið um örfá tilvik slíkra einkenna hjá sjúklingum sem óvart hafa misst úr skammt.

Þessi einkenni þarfnast yfirleitt ekki meðferðar og hverfa venjulega innan tveggja vikna, þó þau vari lengur hjá sumum sjúklingum (2-3 mánuði eða lengur). Því er mælt með að citalópram skammtar séu minnkaðir smám saman á nokkrum vikum eða mánuðum þegar meðferð er hætt, í samræmi við þarfir sjúklingsins (sjá kafla 4.2).

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Notkun citalóprams hjá sjúklingum með alverlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínúthreinsun minni en 20 ml/mín.) er ekki ráðlögð þar sem engar upplýsingar eru til um notkun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Skammtaminnkun er ráðlögð í tilfellum skertrar lifrarstarfsemi og fylgjast þarf vel með lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Natríumlækkun í blóði

Greint hefur verið frá lækkun natríums í blóði, líklega vegna þess að seyting þvagstemmuvaka er ekki hæfileg (SIADH), sem er mjög sjaldgæf aukaverkun af notkun SSRI lyfja og gengur yfirleitt til baka þegar meðferð er hætt. Þetta virðist einkum koma fyrir hjá eldri konum.

Jóhannesarjurt (Hypericum perforatum)

Samhliða notkun citalóprams og náttúrulyfja sem innihalda Jóhannesarjurt getur aukið algengi aukaverkana. Þess vegna skal ekki taka citalópram og Jóhannesarjurt samhliða (sjá kafla 4.5).

Svefnleysi og æsingur

Svefnleysi og æsingur geta komið fram við upphaf meðferðar. Skammtastilling gæti verið hjálpleg.

Lenging á QT bili

Cítalópram hefur reynst valda skammtaháðri lengingu á QT-bili. Eftir að lyfið kom á markað hefur verið greint frá lengingu QT-bils og sleglatakttruflunum, þ.m.t. torsade de pointes, aðallega hjá konum með blóðkalíumlækkun eða sem hafa lengt QT-bil eða aðra hjartasjúkdóma fyrir (sjá kafla 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 og 5.1).

Ráðlagt er að gæta varúðar hjá sjúklingum með verulegan hægslátt; eða hjá sjúklingum sem nýlega hafa fengið brátt hjartadrep eða hafa ómeðhöndlaða hjartabilun.

Truflanir á saltjafnvægi svo sem blóðkalíumlækkun og blóðmagnesiumlækkun auka hættuna á illkynja hjartsláttartruflunum og skal leiðrétta áður en meðferð með cítalóprami er hafin.

Ef sjúklingar með hjartasjúkdóm í jafnvægi eru meðhöndlaðir skal íhuga skoðun hjartalínurits áður en meðferð er hafin.

Ef einkenni hjartsláttartruflana koma fram meðan á meðferð með cítalóprami stendur skal hætta meðferðinni og taka hjartalínurit.

Afturkræfir, sértækir MAO-A hemlar

Almennt er ekki mælt með samhliða meðferð með cítalóprami og MAO-A hemlum vegna hættu á serótónín heilkenni (sjá kafla 4.5).

Sjá kafla 4.5. vegna upplýsinga um samhliða meðferð með ósértækum, óafturkræfum MAO hemlum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir tengdar lyfhrifum

Greint hefur verið frá tilfellum serótónín heilkennis í tengslum við cítalópram, móklóbemíð og buspírón vegna lyfhrifa.

Samsetningar sem eru frábendingar

MAO hemlar

Samhliða notkun cítalóprams og MAO hemla getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þar á meðal serótónín heilkenni (sjá kafla 4.3).

Skýrt hefur verið frá alvarlegum og stundum banvænum áhrifum hjá sjúklingum sem fengu SSRI lyf samhliða MAO hemli, þar á meðal óafturkræfa MAO hemilinn selegilín og afturkræfu MAO hemlana linezólíð og móklóbemíð og einnig hjá sjúklingum sem eru nýlega hættir í meðferð með SSRI lyfi og hafa byrjaðir í meðferð með MAO hemli.

Í sumum tilvikum fengu sjúklingar einkenni sem svara til serótónín heilkennis. Einkenni milliverkunar virka efnisins við MAO hemil eru m.a.: æsingur, skjálfti, vöðvakippir og ofurhiti.

Pímózíð

Samhliða notkun eins 2 mg skammts af pímózíði hjá þátttakendum í klínískri rannsókn með 40 mg af racemísku cítalóprami daglega í 11 daga leiddi til aukins AUC og Cmax fyrir pímózíð, jafnvel þó að það hefði ekki sést í samhengi allt rannsóknarferlið. Samtímis taka pímózíðs og cítalóprams leiddi til þess að QTc bilið lengdist að meðaltali um u.þ.b. 10 msek. Vegna milliverkunarinnar sem kom fram við lítinn skammt af pímózíði er samtímis notkun cítalóprams og pímózíðs frábending.

Lenging QT bils

Rannsóknir á lyfjahvörfum og lyfhrifum á milli cítalóprams og annarra lyfja sem lengja QT bil hafa ekki verið gerðar. Ekki er hægt að útiloka samlegðaráhrif cítalóprams og þessara lyfja. Því má ekki nota cítalópram með lyfjum sem lengja QT bil svo sem lyfjum við hjartsláttartruflunum í flokki IA og III, geðrofslyfjum (t.d. fentíazínafleiðum, pímózíði, halóperidóli), þríhringlaga þunglyndislyfjum, ákveðnum örverueyðandi efnum (t.d. sparflxacín, moxifloxacín, erýtrómýcín í bláæð, pentamidín, lyfjum gegn malaríu, einkum halófantrín), sumum andhistamínnum (astemízóli, mízólástín) o.fl.

Samsetningar sem krefjast varúðar við notkun

Selegilín (sértækur MAO-B hemill)

Í milliverkanarannsókn á lyfjahvörfum/lyfhrifum við samhliða notkun cítalóprams (20 mg á dag) og selegilíns (10 mg á dag) (sértækur MAO-B hemill) komu engar klínískt mikilvægar milliverkanir fram. Samhliða notkun cítalóprams og selegilíns (í skömmtum stærri en 10 mg daglega) er ekki ráðlögð.

Serótónvirk lyf:

Lítíum og tryptófan

Ekki hafa fundist merki um milliverkanir tengdar lyfhrifum í klínískum rannsóknum þar sem cítalópram var gefið samtímis lítíum. Þó hafa aukin lyfhrif verið skráð þegar SSRI lyf hafa verið gefin samhliða lítíum eða tryptófani, og því skal gæta varúðar þegar þessi lyf eru notuð samhliða cítoláprami. Halda skal áfram að fylgjast reglulega með lítíum gildum eins og venjulega.

Samhliða notkun serótónvirkra lyfja (t.d. tramadóls, súmatriptans) getur valdið auknum 5-HT tengdum áhrifum.

Þar til frekari upplýsingar eru fáanlegar er samhliða notkun cítalóprams og 5-HT örva (s.s. súmatriptans og annarra triptanlyfja) ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Blæðingar

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með segavarnarlyfjum, lyfjum sem hafa áhrif á virkni blóðflagna, t.d. bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), asetýlsalisýlsýru, dípýridamóli og tíclópídíni eða öðrum lyfjum (t.d. óvenjulegum geðrofslyfjum, fenótíazíni, þríhringlaga þunglyndislyfjum) sem geta aukið hættu á blæðingum (sjá kafla 4.4).

Geðrofslyf (neuroleptics)

Reynsla af cítalóprami hefur ekki leitt í ljós neinar klínískt mikilvægar milliverkanir við geðrofslyf. Samt sem áður er ekki hægt að útiloka möguleika á milliverkunum tengdum lyfhrifum, eins og á við um önnur SSRI lyf.

Jóhannesarjurt

Aukaverkanir geta verið algengari þegar cítalópram og náttúrulyf sem innihalda Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) eru gefin samhliða vegna milliverkana tengdum lyfhrifum (sjá kafla 4.4.). Milliverkanir tengdar lyfjahvörfum hafa ekki verið rannsakaðar.

Raflostsmeðferð (ECT)

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhættu eða ávinning af samhliða notkun raflostsmeðferðar og cítalóprams (sjá kafla 4.4).

Áfengi

Ekki hefur verið sýnt fram á milliverkanir er tengjast lyfhrifum eða lyfjahvörfum á milli cítalóprams og áfengis. Samhliða notkun cítalóprams og áfengis er hins vegar ekki ráðlögð.

Lyf sem lækka krampaþröskuld

SSRI lyf geta lækkað krampaþröskuld. Gæta ber varúðar við samhliða notkun annarra lyfja sem geta lækkað krampaþröskuld (t.d. þunglyndislyf (þríhringlaga og SSRI), geðrofslyf (fenótíazín, thíóxanten og bútýrófenón), meflókvín, búprópíon og tramadól).

Desipramín, imipramín

Í rannsókn á lyfjahvörfum komu hvorki fram áhrif á gildi cítalóprams né imipramíns þó svo að gildi desipramíns, aðal umbrotsefni imipramíns, væri aukið. Þegar desipramín er notað samhliða cítalóprami hefur sést aukinn styrkur desipramíns í plasma. Það gæti þurft að minnka skammt desipramíns.

Milliverkanir tengdar lyfjahvörfum

Cítalópram umbrotnar í demetylíccítalópram fyrir tilstilli CYP2C19 (u.þ.b. 38%), CYP3A4 (u.þ.b. 31%) og CYP2D6 (u.þ.b. 31%) ísóensíma P450 cýtókróm kerfisins. Sú staðreynd að cítalópram er umbrotið fyrir tilstilli fleiri en eins CYP, merkir að hömlun á umbroti er mjög ólíkleg þar sem hægt er að bæta upp hömlun eins ensíms með öðru og hætta á milliverkunum tengdum lyfjahvörfum þar af leiðandi mjög lág við samhliða gjöf cítalóprams og annarra lyfja.

Fæða

Ekki hefur verið greint frá því að frásog og aðrir eiginleikar cítalóprams er tengjast lyfjahvörfum verði fyrir áhrifum af fæðu.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf citalóprams

Ekki er gert ráð fyrir lyfjahvarfamilliverkunum í tengslum við próteinbindingu í plasma. Cítalópram er vægur CYP2D6 hemill. Þó milliverkanir við cítalópram, af klínískri þýðingu, séu ólíklegar er ekki hægt að útiloka milliverkanir ef cítalópram er gefið á sama tíma og annað lyf sem umbrotið er fyrir tilstilli CYP2D6.

Rannsókn á milliverkunum sem tengjast lyfjahvörfum litúms og cítalóprams leiddi ekki í ljós neinar milliverkanir á lyfjahvörf. Hins vegar hefur verið greint frá auknum serótónvirkum áhrifum þegar SSRI lyf voru gefnir samhliða litúmi eða tryptófani (sjá einnig hér að framan).

Gjöf samhliða ketókónazóli (öflugum CYP3A4 hemli) breytti ekki lyfjahvörfum cítalóprams.

Címetidín

Címetidín (öflugur CYP2D6, 3A4 og 1A2 hemill) olli miðlungi mikilli aukningu á meðalþéttni cítalóprams við jafnvægi. Ráðlagt er að gæta varúðar við gjöf cítalóprams samhliða címetidíni. Þörf getur verið á skammtaaðlögun. Samhliða gjöf escítalóprams (virku handhverfu cítalóprams) og ómeprazóls 30 mg einu sinni á dag (CYP2C19 hemils) leiddi til miðlungi mikillar (um 50%) hækkunar á þéttni escítalóprams í plasma. Því skal gæta varúðar við notkun samhliða CYP2C19 hemlum (t.d. ómeprazóli, esómeprazóli, flúvoxamíni, lansóprazóli, tíklópídíni) eða címetidíni. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta cítalóprams í samræmi við aukaverkanir sem fylgjast skal með meðan á samhliða meðferð stendur.

Áhrif cítalóprams á önnur lyf

Escítalópram (virk handhverfa cítalóprams) er CYP2D6 ensímhemill. Ráðlagt er að gæta varúðar þegar cítalópram er gefið með lyfjum sem eru aðallega umbrotin fyrir tilstilli þessa ensíms og sem hafa þröngan lækningalegan stuðul, t.d. flekaíníði, própafenóni og metóprólóli (við notkun gegn hjartabilun), eða sumum lyfjum sem hafa áhrif á miðtaugakerfið og eru aðallega umbrotin fyrir tilstilli CYP2D6, t.d. þunglyndislyfjum svo sem desipramíni, klómipramíni og nortriptylíni eða geðrofslyfjum eins og risperidóni, thíórídazíni og halóperidóli. Þörf gæti verið á skammtaaðlögun. Í rannsókn á milliverkunum tengdum lyfjahvörfum/lyfhrifum við samhliða gjöf cítalóprams og metóprólóls (hvarfefnis CYP2D6) kom fram tvöföldun á þéttni metóprólóls, en engin tölfræðilega marktæk aukning á áhrifum metóprólóls á blóðþrýsting og hjartsláttartíðni hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Cítalópram og demetylíccítalópram hamla CYP2C9, CYP2E1 og CYP3A4 óverulega og eru aðeins vægir CYP1A2, CYP2C19 og CYP2D6 hemlar samanborið við önnur SSRI lyf þar sem sýnt hefur verið fram á verulega hömlun.

Levómeprómazín, digoxín, karbamazepín

Engar eða mjög litlar breytingar, sem ekki hafa klíníska þýðingu, hafa þannig komið fram þegar cítalópram var gefið ásamt hvarfefnum CYP1A2 (klózapíni og teófýllíni), CYP2C9 (warfaríni), CYP2C19 (imipramíni og mefenýtóini), CYP2D6 (sparteini, imipramíni, amitriptylíni, rísperidóni) og CYP3A4 (warfaríni, karbamazepíni (og umbrotsefni þess, karbamazepínepoxíði) og tríazolami).

Engin lyfjahvarfamilliverkun kom fram á milli cítalóprams og levómeprómazíns eða digoxíns (sem bendir til að cítalópram hvorki örvi né hamli P-glýkóprótein).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Mikið magn af upplýsingum um þungaðar konur (niðurstöður frá fleiri en 2.500 útsettum konum) gefa til kynna að engar vansköpunarvaldandi eiturveðanir séu á fóstur eða nýbura. Cítalópram má nota á meðgöngu ef það er klínísk þörf á því, en þá verður að taka tillit til þáttanna sem taldir eru hér að neðan.

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa bent til þess að notkun SSRI lyfja á meðgöngu, sérstaklega seint á meðgöngu, geti leitt til aukinnar hættu á viðvarandi lungnaháþrýstingi hjá nýburum (persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN). Áhættan sem kom í ljós var u.þ.b. 5 tilvik á hverjar 1.000 meðgöngur. Almennt koma fram u.þ.b. 1 til 2 tilvik af viðvarandi lungnaháþrýstingi hjá nýburum fyrir hverjar 1.000 meðgöngur.

Fylgjast verður með nýburum ef móðirin hefur tekið cítalópram á síðari hluta meðgöngu, sérstaklega á síðasta þriðjungi hennar. Forðast ber að hætta töku lyfsins skyndilega á meðgöngu.

Eftirfarandi einkenni geta komið fram hjá nýburum þegar móðirin hefur notað SSRI/SNRI lyf á síðari hluta meðgöngu: Öndunarerfiðleikar, blámi, öndurnarstöðvun, krampar, óstöðugur líkamshiti, næringarörðuleikar, uppköst, blóðsykurslækkun, ofstæling (hypertonia), slekja (hypotonia), ofviðbrögð (hyperreflexia), skjálfti, taugaspennningur, skapstygð, svefnhöfgi, stanslaus grátur, svefndrungi og svefnörðuleikar. Þessi einkenni geta annað hvort verið vegna sérótónvirkra áhrifa eða meðferðarrofseinkenni. Í flestum tilvikum koma þessi einkenni fram þegar í stað eða fljótlega (<sólarhring) eftir fæðingu.

Brjóstgjöf

Cítalópram skilst út í brjóstamjólk. Áætlað er að miðað við þyngd fái brjóstmylkingur u.þ.b. 5% dagskammtsins (í mg/kg) sem móðirin tekur inn. Aðeins hafa sést minni háttar eða engar aukaverkanir hjá ungbörnum, en hins vegar liggja ekki fyrir nægar upplýsingar til að hægt sé að meta áhættuna fyrir barnið. Ráðlagt er að gæta varúðar.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Cítalópram hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Geðlyf geta minnkað getuna til að taka ákvarðanir og viðbragðshæfni í neyðartilvikum. Segja á sjúklingum frá þessum áhrifum og vara þá við því að geta þeirra til þess að keyra bíl eða stjórna vélum gæti orðið fyrir áhrifum.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir af völdum cítalóprams eru almennt vægar og skammvinnar. Þær eru algengastar á fyrstu vikum meðferðar og ganga yfirleitt yfir er dregur úr þunglyndinu.

Í ljós hefur komið að samband er milli skammta og svörunar við eftirfarandi aukaverkanir: Aukin svítamyndun, munnþurrkur, svefnleysi, svefndrungi, niðurgangur, ógleði og þreyta.

Í eftirfarandi töflu eru aukaverkanir, sýndar í hundraðshlutum, sem tengjast SSRI lyfjum og/eða cítalóprami og sést hafa hjá $\geq 1\%$ sjúklinga annað hvort í tvíblindum, lyfleysustýrðum klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$); mjög sjaldgæfar: ($\geq 1/10.000$ til $\leq 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

MedDRA flokkun	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Tíðni ekki þekkt	Blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt	Ofnæmi, bráðaofnæmisviðbrögð
Innkirtlar	Tíðni ekki þekkt	Truflun á seytingu þvagstemma
Efnaskipti og næring	Algengar	Minnkuð matarlyst, þyngdartap
	Sjaldgæfar	Aukin matarlyst, þyngdaraukning
	Mjög sjaldgæfar	Blóðnatríumlækkun
	Tíðni ekki þekkt	Blóðkalíumlækkun
Geðræn vandamál	Algengar	Æsingur, minnkuð kynhvöt, kvíði, taugaóstyrkleiki, rugl, óeðlileg fullnæging (konur), óeðlilegir draumar, sinnuleysi lystarleysi (anorexia) minnisleysi
	Sjaldgæfar	Árásargirmi, afsjálfgun, ofskynjanir, geðhæð, sæluvíma, aukin kynhvöt
	Tíðni ekki þekkt	Felmturköst, tannagnístan, eirðarleysi, sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígshögðun**
Taugakerfi	Mjög algengar	Svefndrungi, svefnleysi, höfuðverkur
	Algengar	Skjálfti, náladofi, sundl, truflun á athygli, mígreni,
	Sjaldgæfar	Yfirlið
	Mjög sjaldgæfar	Krampaköst (grand mal flog), hreyfitruflanir (dyskinesia), truflun á bragðskyni
	Tíðni ekki þekkt	Krampar, serótónín heilkenni, utanstrýtukvilli, hvíldaróþol, hreyfikvilli
Augu	Sjaldgæfar	Ljósopsvíkkun
	Tíðni ekki þekkt	Sjóntruflanir
Eyru og völundarhús	Algengar	Eyrnasuð
Hjarta	Mjög algengar	Hjartsláttarónot
	Sjaldgæfar	Hægsláttur, hraðtaktur
	Tíðni ekki þekkt	QT-lenging*, sleglatakttruflanir, þ.m.t. torsade de pointes.
Æðar	Mjög sjaldgæfar	Blæðing
	Tíðni ekki þekkt	Réttstöðuþrýstingsfall
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Geispi, nefslímubólga, skútabólga
	Sjaldgæfar	Hósti
	Tíðni ekki þekkt	Blóðnasir
Meltingarfæri	Mjög algengar	Munnþurrkur. Ógleði
	Algengar	Niðurgangur, uppköst, hægðatregða, meltingartuflanir, kviðverkur, uppþemba, aukin munnvatnsmyndun
	Tíðni ekki þekkt	Blæðingar í meltingarfærum (þ.m.t. endaþarmsblæðingar)
Lifur og gall	Mjög sjaldgæfar	Lifrabólga
	Tíðni ekki þekkt	Óeðlileg lifrarpróf
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Aukin svitamyndun
	Algengar	Kláði
	Sjaldgæfar	Ofsakláði, hárlos, útbrot, purpuri, ljósnæmisviðbrögð
	Tíðni ekki þekkt	Flekkblæðing, ofsabjúgur
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar	Vöðvaþrautir, liðverkir
Nýru og þvagfæri	Algengar	Ofsamiga
	Sjaldgæfar	Þvagteppa

Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Getuleysi, sáðlátstruflanir, ekkert sáðlát Konur: tíðaprautir
	Sjaldgæfar	Konur: asatíðir
	Tíðni ekki þekkt	Konur: millitíðablæðingar, Karlar: sístaða reðurs, mjólkurflæði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta
	Sjaldgæfar	Bjúgur
	Mjög sjaldgæfar	Hiti

Fjöldi sjúklinga: Cítalópram / lyfleysa = 1.346 / 545

*Eftir að lyfið kom á markað hefur verið greint frá lengingu QT-bils og sleglatakttruflunum, þ.m.t. torsade de pointes, aðallega hjá konum með blóðkalíumlækkun eða sem hafa lengt QT-bil eða aðra hjartasjúkdóma fyrir (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 og 5.1).

**Tilkynnt hefur verið um tilvik sjálfsvígshugmynda og sjálfsvígshögðunar meðan á cítalópram meðferð stendur eða fljótlega eftir að meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.4).

Meðferðarrofseinkenni þegar meðferð með SSRI lyfjum er hætt

Þegar cítalópram meðferð er hætt (einkum þegar það er gert snögglega) er algengt að fram komi meðferðarrofseinkenni. Sundl, skyntruflanir (þ.m.t. náladofi), svefntruflanir (þ.m.t. svefnleysi ákafar draumfarir), æsingur eða kvíði, ógleði og/eða uppköst, skjálfti, rugl, aukin svitamyndun, höfuðverkur, niðurgangur, hjartsláttarónot, tilfinningalegt ójafnvægi, skapstygð og sjóntruflanir eru algengustu einkennin sem skráð eru. Almennu eru þessi einkenni væg til miðlungsalvarleg og ganga yfir af sjálfu sér en samt sem áður geta þau verið alvarleg og/eða staðir yfir í lengri tíma hjá sumum sjúklingum. Því er mælt með að þegar ekki er lengur þörf fyrir cítalópram meðferð, að skammtar séu minnkaðir smám saman (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Áhrif tengd lyfjaflokki

Faraldsfræðilegar rannsóknir, sem aðallega fóru fram á sjúklingum 50 ára og eldri, sýna aukna hættu á beinbrotum hjá sjúklingum sem fá SSRI lyf og þríhringlaga geðdeyfðarlyf. Orsakir eru ekki þekktar.

4.9 Ofskömmun

Yfirgripsmikil gögn úr klínískum rannsóknum á cítalópram ofskömmun eru takmarkaðar og í mörgum tilfellum er um að ræða ofskömmun með öðrum lyfjum/alkohóli um leið. Banvæn tilvik þegar cítalópram var gefið eitt og sér hafa verið skráð en samt sem áður hefur í meirihluta banvænna tilfella verið um að ræða ofskömmun með öðrum lyfjum um leið.

Einkenni ofskömmunar

Eftirfarandi einkenni hafa sést í tilkynningum um ofskömmun með cítalóprami: Krampar, hraðtaktur, svefnruni, lenging á QT-bili, dá, uppköst, skjálfti, lágþrýstingur, hjartastopp, ógleði, serótónín heilkenni, æsingur, hægsláttur, sundl, greinrof (bundle branch block), lenging á QRS, háþrýstingur, ljósopsvíkkun, torsade de pointes, hugstol, svitamyndun, blámi, oföndun og slátttruflanir í gátum og sleglum, máttleysi og í mjög sjaldgæfum tilfellum rákvöðvalýsa.

Meðferð ofskömmunar

Ekkert sérstakt mótlyf er þekkt við citaóprami. Meðferð beinist gegn einkennum og er til stuðnings. Framkalla ætti uppköst hjá sjúklingi ef unnt er, gefa síðan lyfjakol og hægðalosandi lyf með osmótíska verkun (svo sem natríumsúlfat). Íhuga ætti magatæmingu. Ef meðvitund er skert ætti að barkaþræða sjúklinginn. Mælt er með eftirliti með hjarta og lífsmörkum, ásamt almennri einkennabundinni stuðningsmeðferð.

Eftirlit með hjartalínuriti er ráðlagt ef um ofskömmun er að ræða hjá sjúklingum með hjartabilun/hægsláttartruflanir, hjá sjúklingum sem nota samhliða lyf sem lengja QT bilið og sjúklingum með breytt umbrot, t.d. skerðingu á lífrarstarfsemi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sérhæfður serótónín endurupptöku hemill, ATC flokkur: N 06 AB 04.

Cítalópram er öflugur sértækur serótónín (5-HT) endurupptökuhemill (SSRI) með engin eða óveruleg áhrif á upptöku noradrenalíns, dópamíns og gamma amínósmjörnsýru (GABA).

Cítalópram hefur enga eða mjög litla sækni í marga viðtaka þ.m.t. 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ og D₂ viðtaka, α₁ - α₂-, β-adrenviðtaka, histamín H₁, múskarín kólínvirka, benzodíazepín og ópíóíð viðtaka. Þó cítalópram bindist ekki ópíóíðviðtökum eykur það sársaukadeyfandi áhrif algengra ópíóíð verkjastillandi lyfja.

Meginumbrotsefni cítalóprams eru öll sértækir serótónín endurupptöku hemlar en ekki eins öflugir. Þeir skipta ekki máli hvað heildaráhrif gegn þunglyndi varðar.

Cítalópram dregur ekki úr vitsmunalegri/andlegri virkni og skynhreyfanleika og hefur engin eða mjög væg róandi áhrif.

Í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði cítalópram engin áhrif á hjarta og æðar.

Cítalópram hefur engin áhrif á þéttni prólaktíns og vaxtarhormóns í sermi.

Í tvíblindri rannsókn á hjartalínuritum hjá heilbrigðum einstaklingum, með samanburði við lyfleysu var breyting á QTc (Fridericia leiðrétting) 7,5 (90% CI 5,9-9,1) msek við skammtinn 20 mg/dag og 16,7 (90% CI 15,0-18,4) msek við skammtinn 60 mg/dag (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 og 4.9).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Cítalópram töflur frásogast hratt (T_{max} er að meðaltali 3,8 klst.) og næstum að fullu og óháð inntöku fæðu. Aðgengi eftir inntöku er u.þ.b. 80%.

Dreifing

Dreifingarrúmmál (V_d)_β er u.þ.b. 12,3 l/kg. Próteinbinding í plasma er undir 80% fyrir cítalópram og megin umbrotsefni þess.

Umbrot

Cítalópram er umbrotið í virku efnin metýlsvipt cítalópram, tvímetýlsvipt cítalópram og cítalópram-N-oxíð og í óvirka amínsvipta própíónsýruafleiðu.

Öll virku umbrotsefnin eru einnig sértækir serótónín endurupptöku hemlar, en veikari en cítalópram. Mest er af óbreyttu cítalóprami í plasma. Þéttni metýlsvipts cítalóprams og tvímetýlsvipts cítalóprams er yfirleitt annars vegar 30-50% og hins vegar 5-10% af þéttni cítalóprams. Umbrot cítalóprams í metýlsvipt cítalópram er fyrir tilstilli CYP2C19 (um 38%), CYP3A4 (um 31%) og CYP2D6 (um 31%).

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs ($T_{1/2\beta}$) er um 1,5 dagar; úthreinsun úr blóði (Cl_s) er um 0,33 l/mín og úthreinsun eftir inntöku (Cl_{oral}) er um 0,41 l/mín.

Cítalópram er aðallega skilið út um lifur (85%) en það sem eftir er um nýru (15%). Um 12% af dagsskammti er skilið út í þvagi sem óbreytt cítalópram. Úthreinsun (eftirstöðvar) um lifur er um 0,35 l/mín og úthreinsun um nýru um 0,068 l/mín.

Lyfjahvörfin eru línuleg. Jafnvægi plasmagilda næst á 1-2 vikum. Meðal þéttni í plasma er 250 nmól/l (100-500 nmól/l) við daglega inntöku 40 mg. Ekkert skýrt samband er á milli þéttni cítalóprams í plasma og lækisfræðilegrar svörunar og aukaverkana.

Aldraðir sjúklingar (>65 ára)

Lengri helmingunartímar og lægri úthreinsunargildi vegna hægari umbrota hafa komið fram hjá öldruðum.

Skert lifrarstarfsemi

Brotthvarf cítalóprams er hægara hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Helmingunartími cítalóprams er um það bil tvisvar sinnum lengri og þéttni cítalóprams við jafnvægi við ákveðinn skammt um það bil tvisvar sinnum hærri en hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Eftir inntöku á staks 20 mg skammts er brotthvarf cítalóprams hægara hjá sjúklingum með væga til miðlungs alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi, en án verulegra áhrifa á lyfjahvörf cítalóprams. Engar upplýsingar liggja enn fyrir um langvinna meðferð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <20 ml/mín).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Cítalópram veldur sjaldan bráðri eitrun. Við langvarandi rannsóknir á eitrun komu ekki fram neinar niðurstöður af þýðingu fyrir notkun lyfsins í venjulegum skömmtum.

Samkvæmt niðurstöðum úr rannsóknum á eitruverkunum á æxlun (hluti I, II og III) var ekkert sem benti til þess að sérstakar áhyggjur þyrfti að hafa af notkun cítalóprams hjá konum á barneignaraldri. Cítalópram hefur engin stökkbreytandi eða krabbameinsvaldandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:
Örkristallaður sellulósi
Mannitól
Magnesíumsterat
Kísilkvoða, vatnsfrí.

Filmuhúð:
Hýprómellósi
Makrógól 6000
Títantvíoxíð (E171).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Töfluílát úr plasti (HDPE) með innsigliðu plastloki (LDPE).

Pakkningastærðir:
Opropram 10 mg: 28 töflur og 100 töflur.

Oropram 20 mg: 28 töflur, 56 töflur og 100 töflur.
Oropram 40 mg: 28 töflur, 56 töflur og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis hf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Ísland.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Oropram 10 mg: MTnr 990322 (IS)
Oropram 20 mg: MTnr 990323 (IS)
Oropram 40 mg: MTnr 990324 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. nóvember 2000.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

29. desember 2011.