

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CİTREX 40 mg/ml oral damla

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her 1 ml solüsyon (20 damla) 40 mg sitalopram'a eşdeğer, sitalopram hidroklorür içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

1 ml'lik oral damlada;

Metil paraben 0.2 mg

Propil paraben 0.2 mg

Etanol 80.0 mg

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Oral damla, solüsyon

Hemen hemen renksiz, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Başlangıç safhasında depresyon tedavisi ve potansiyel relaps/nükse karşı idame tedavisi.

CİTREX, agorafobi ile birlikte veya tek başına olan panik bozukluğun tedavisinde de endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Depresyon

Erişkinler:

Sitalopram günde 16 mg'lık (8 damla) tek oral doz olarak uygulanmalıdır. Hastanın yanıtına bağlı olarak doz günde maksimum 32 mg'a (16 damla) yükseltilebilir.

Bütün antidepresan tıbbi ürünlerde olduğu gibi, doz gözden geçirilmelidir ve tedaviye başladıktan sonra 3-4 hafta içinde gerekirse ayarlanmalıdır. Daha sonra klinik olarak uygun şekilde ayarlanır. Hastayı etkili olan en düşük dozda tutmak için doz ayarlaması, hasta bazında dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Depresyonu olan hastaların semptomlardan kurtulmalarını sağlamak için tedavi yeterli bir süre (en az 6 ay süre ile) uygulanmalıdır.

Panik bozukluk

Erişkinler:

Birinci hafta 8 mg'lık (4 damla) tek bir oral doz önerilir. Doz daha sonra 16 mg'a (8 damla) yükseltilir. Hastanın yanıtına bağlı olarak doz günde maksimum 32 mg'a (16 damla) yükseltilebilir.

Bu bozukluğun tedavisinde genellikle erken dönemde gözlenen panik semptomlarının kötüleşme derecesini en aza indirmek için düşük bir başlangıç dozu önerilir. Daha yüksek dozlarda arzu edilmeyen etkiler açısından olasılık artmış olabilmesine rağmen, bazı hastalarda birkaç hafta uygulanan önerilen doz sonrasında yetersiz yanıt gözlenirse, dozun yavaş yavaş yükseltilmesi yararlı olabilir. Hastayı etkili olan en düşük dozda tutmak için doz ayarlaması, hasta bazında dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Uygulama şekli:

CİTREX oral damla sadece su, portakal suyu veya elma suyu ile karıştırılmalıdır. Oluşan solüsyon hasta tarafından hemen içilmelidir.

CİTREX oral damla, günün herhangi bir saatinde gıda alımına bakılmaksızın günde tek doz olarak alınabilir.

Sitalopram oral damlanın biyoyararlanımı tabletlere göre %25 daha yüksektir. Sonuç olarak, damla dozlarına karşılık gelen tablet dozları şöyledir:

Tabletler	Solüsyon	
10 mg	8 mg	(4 damla)
20 mg	16 mg	(8 damla)
30 mg	24 mg	(12 damla)
40 mg	32 mg	(16 damla)
60 mg	48 mg	(24 damla)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta derece böbrek bozukluğu olan vakalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Ciddi böbrek bozukluğu olan (kreatinin klirensi < 20 ml/dk) vakalarla ilgili bilgi yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta derece karaciğer bozukluğu olan hastalarda, ilk 2 hafta için 8 mg (4 damla) başlangıç dozu önerilir. Hastanın yanıtına dayalı olarak doz günde maksimum 16 mg'a (8 damla) yükseltebilir. Ciddi derecede azalmış karaciğer fonksiyonu olan hastalarda, tedbirli olunması ve ekstra dikkatli doz titrasyonu yapılması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Sitalopram, çocuklar ve 18 yaşından küçük adolesanların tedavisinde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda, doz önerilen dozun yarısına düşürülmelidir (örn: günde 8 mg'dan (4 damla) 16 mg'a (8 damla). Yaşlılar için önerilen maksimum doz günde 16 mg'dır (8 damla).

Yavaş CYP2C19 metabolize ediciler

CYP2C19'u yavaş metabolize ettiği bilinen hastalar için ilk iki hafta içinde başlangıç dozu olarak günde 8 mg (4 damla) önerilir. Hastanın yanıtına bağlı olarak doz günde maksimum 16 mg'a (8 damla) yükseltilebilir (bkz. Bölüm 5.2).

Sitalopram kesildiği zaman görülen yoksunluk belirtileri

İlacı ani olarak kesmekten kaçınmak gerekir. Sitalopram tedavisi kesilirken, yoksunluk reaksiyonları riskini azaltmak için doz en az 2 haftalık bir sürede yavaş yavaş düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.4, ve 4.8). Dozun düşürülmesini veya tedavinin kesilmesini takiben tolere edilemeyen belirtiler ortaya çıkarsa reçete edilen önceki dozun devam ettirilmesi düşünülmelidir. Daha sonra doktor dozu düşürmeye devam edebilir, ama bu daha yavaş bir şekilde gerçekleştirilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Sitalopram veya yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılık.
- Monoamin Oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler)
- Bazı vakalarda, serotonin sendromuna benzeyen özellikler bildirilmiştir.
- Sitalopram, günde 10 mg'dan yüksek dozlarda selejilin gibi MAOI alan hastalara verilmemelidir.
- Sitalopram, irreversibl bir MAOI kesildikten sonra 14 gün içinde veya reversibl bir MAOI (RIMA) kesildikten sonra ürün bilgisinde belirtilen süre içinde verilmemelidir.
- Sitalopram kesildikten sonra 7 gün süre ile MAOI'ler başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).
- Yakın gözlem ve kan basıncının takibi için gerekli olanaklar olmadığı sürece sitalopramın linezolid ile birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).
- Sitalopram, pimozid ile eş zamanlı kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).
- Sitalopram, bilinen QT-uzaması veya konjenital uzun QT-sendromu olan hastalarda kontrendikedir.
- Sitalopramın, QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünlerle birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antidepresan ilaçların özellikle çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşüncesi ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir.

Çocuklar ve 18 yaşından küçük adolesanlarda kullanım:

CİTREX, çocukların ve 18 yaşından küçük adolesanların tedavisinde kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalarda, intiharla ilişkili davranışlar (intihar girişimi ve intihar düşüncesi) ve düşmanlık (ön planda saldırganlık, karşı gelme davranışı ve öfke) antidepresanlarla tedavi edilen çocuklar ve adolesanlarda, plasebo ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında daha sık gözlenmiştir. Klinik gereksinime dayalı olarak yine de tedavi uygulama kararı alınır, intiharla ilgili belirtilerin ortaya çıkıp çıkmadığını anlamak için hasta dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Ayrıca, çocuklar ve adolesanlarda, büyüme, olgunlaşma ve kognitif ve davranışsal gelişimle ilgili uzun vadeli güvenilirlik verileri yeterli değildir.

İntihar/intihar düşünceleri ve klinik kötüleşme:

Depresyon, intihar düşünceleri, kendi kendine zarar vermek ve intihar (intiharla ilişkili olaylar) ile ilgili riskte artışla ilişkilidir. Anlamli remisyona ortaya çıkana kadar risk devam eder. Tedavinin ilk birkaç haftasında veya daha uzun bir süre düzelme olmayabileceği için hastalar düzelme ortaya çıkana kadar yakından takip edilmelidir. Genel klinik deneyime göre düzelmenin erken safhalarında intihar riski yükselebilir.

Sitalopramın reçete edildiği diğer psikiyatrik bozukluklar da intiharla ilişkili olayların riskinde artışla ilişkili olabilirler. Ayrıca, bu hastalıklar, majör depresif bozuklukla birlikte bulunabilir. Bu nedenle, majör depresif bozukluğu olan hastaların tedavisinde gözetilen önlemler, diğer psikiyatrik bozuklukları olan hastaları tedavi ederken de gözetilmelidir.

İntiharla ilişkili olay öyküsü bulunan hastalar veya tedavi başlamadan önce anlamlı derecede intihar düşüncesi sergileyen hastaların intihar düşüncesi ve intihar girişimi riskleri daha yüksektir ve tedavi esnasında dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Psikotik hastalıkları olan erişkin hastalarda antidepresan ilaçlarla ilgili plasebo-kontrollü klinik çalışmaların bir meta-analizi, 25 yaşından küçük hastalarda antidepresanlarla intihar davranışı riskinde artış göstermiştir (plasebo ile karşılaştırıldığında).

Hastaların ve özellikle yüksek risk taşıyanların yakın gözetimi, özellikle erken tedavi esnasında ve doz değişikliklerini takiben ilaç tedavisine eşlik etmelidir. Hastalar (ve hastalara bakım verenler), klinik kötüleşme, intihar davranışı veya düşünceleri ve davranışlarda olağandışı değişiklik açısından takip gereksinimi ve bu belirtilerin varlığında hemen doktora başvurma gerekliliği konusunda dikkatli olmalıdır.

Yaşlı hastalar:

Yaşlı hastaların tedavisi sırasında dikkatli olmak gerekir (bkz. Bölüm 4.2).

Azalmış böbrek ve karaciğer fonksiyonu:

Azalmış böbrek ve karaciğer fonksiyonu olan hastaların tedavisinde dikkatli olmak gereklidir (bkz. Bölüm 4.2).

Paradoksal anksiyete:

Panik bozukluğu olan bazı hastalar, antidepresanlarla tedavinin başında yoğunlaşmış anksiyete belirtileri yaşayabilirler. Bu paradoksal reaksiyon genellikle tedavi başladıktan sonra ilk 2 hafta içinde düzelir. Paradoksal anksiyojenik etki olasılığını düşürmek için düşük bir başlangıç dozu tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.2).

Hiponatremi:

Muhtemelen uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salgılanmasına bağlı olan hiponatremi, SSRI'lerin kullanımında nadir bir advers reaksiyon olarak bildirilmiştir ve tedavi kesildiğinde genellikle düzelir. Yaşlı kadın hastalarda risk özellikle yüksektir.

Akatizi/psikomotor huzursuzluk:

Sitalopram kullanımı, subjektif olarak hoş olmayan veya sıkıntı oluşturan bir huzursuzluk ve sıklıkla hareketsiz oturamama veya duramama durumu ile karakterize akatizi gelişmesi ile ilişkilidir. Bu durum çoğunlukla tedavinin ilk birkaç haftası içinde oluşmaktadır. Bu semptomların geliştiği hastalarda, dozun yükseltilmesi zararlı olabilir.

Diyabet:

Diyabeti olan hastalarda, SSRI ile tedavi glisemik kontrolü değiştirebilir (muhtemelen depresif semptomlarda düzelmeye bağlı olarak). İnsülin veya oral hipoglisemik dozun ayarlanması gerekebilir.

Glokom:

Diğer SSRI'lerde olduğu gibi sitalopram midriyazise neden olabilir ve dar açılı glokomu veya glokom öyküsü olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Serotonin sendromu:

Nadir vakalarda, SSRI kullanan hastalarda serotonin sendromu bildirilmiştir. Ajitasyon, tremor, myoklonus ve hipertermi gibi semptomların kombinasyonu bu sendromun geliştiğini gösterebilir (bkz. Bölüm 4.5). Sitalopram ile tedavi hemen kesilmelidir ve semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

Serotonerjik ilaçlar:

Sitalopram, sumatriptan veya diğer triptanlar, tramadol, oksitriptan ve triptofan gibi serotonerjik etkileri olan tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanılmamalıdır.

Nöbetler:

Nöbetler, antidepresan ilaçların kullanımında söz konusu olan potansiyel bir risktir. Nöbet gelişen hastada ilaç hemen kesilmelidir. Stabil olmayan epilepsisi olan hastalarda sitalopram kullanımından kaçınılmalıdır ve kontrol edilmiş epilepsisi olan hastalar dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Nöbet sıklığında artış olursa, sitalopram kesilmelidir.

ECT (elektrokonvülfik tedavi):

SSRI'ler ve ECT'nin eş zamanlı uygulanması ile ilgili klinik deneyim azdır. Bu nedenle dikkatli olmak gerekir.

Reversibl, selektif MAO-A inhibitörleri:

Serotonin sendromu başlaması riski nedeni ile sitalopramın MAO-A inhibitörleri ile birlikte kullanılması genel olarak önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Non-selektif, irreversibl MAO-A inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi konusunda bilgi için bkz. Bölüm 4.5.

Sarı kantaron (St. John's Wort):

Sitalopram ile St John's wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel ürünlerin birlikte kullanımı esnasında istenmeyen etkiler daha sık görülebilir. Bu nedenle, sitalopram ve St John's wort preparatları eş zamanlı alınmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Mani:

Manik-depresif hastalığı olan kişilerde, manik faza doğru bir değişim ortaya çıkabilir. Hasta manik faza girse sitalopram kesilmelidir.

Kanama:

SSRI'lerin kullanımı ile birlikte kanama zamanında uzama ve/veya ekimozlar, jinekolojik kanamalar, gastrointestinal kanama ve diğer kütanöz veya müköz kanamalar gibi kanama bozuklukları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). SSRI alan hastalarda, ilaç özellikle trombosit fonksiyonunu etkilediği bilinen aktif maddelerle veya kanama riskini artırabilecek aktif maddelerle birlikte kullanıldığında dikkatli olunması ve aynı zamanda kanama bozukluğu öyküsü olan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.5).

Sitalopramla ilgili deneyimler, nöroleptiklerle klinik olarak önemli etkileşim ortaya koymamıştır. Ancak, diğer SSRI'lerde olduğu gibi farmakodinamik etkileşim olasılığı dışlanamaz.

Sitalopramın minör bir metabolitinin (didemetilsitalopram) atılımını etkileyebilecek faktörlere dikkat etmek gerekir, çünkü bu metabolitin yüksek düzeyleri, duyarlı kişilerde QTc aralığını teorik olarak uzatabilir. Ancak, daha önceden mevcut kalp hastalığı olan 227 hastayı içeren ve 2500 hastayı kapsayan klinik çalışmalarda yapılan EKG takiplerinde klinik olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Panik bozukluğu olan bazı hastalarda ilaç tedavisine başlarken başlangıçta anksiyojenik bir etki ortaya çıkabilir. Düşük bir başlangıç dozu (bkz. Bölüm 4.2) bu etkinin olasılığını düşürür.

QT aralığında uzama

Bir yan metabolitin (didemetilsitalopram) yüksek düzeyleri, predispoze hastalarda, konjenital uzamış QT sendromu olan hastalarda veya hipokalemi/hipomagnezemi olan hastalarda QT aralığını teorik olarak uzatabilir. Doz aşımı vakalarında veya artmış pik düzeylerle birlikte

olan metabolizmada değişme durumlarında (karaciğer bozukluğu gibi) EKG takibi tavsiye edilebilir.

Sitalopramın QT aralığında doza bağımlı bir uzamaya neden olduğu saptanmıştır. Özellikle kadınlarda, hipokalemisi olanlarda veya daha önceden QT uzaması bulunanlarda veya diğer kalp hastalıklarının bulunduğu hastalarda, pazarlama sonrası dönemde QT uzaması ve ventriküler aritmi (torsades de pointes gibi) vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.5, 4.9 ve 5.1).

Anlamalı bradikardisi olan hastalarda veya yakın zamanda akut miyokard enfarktüsü geğirmiş olan veya kompanse olmamış kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olmak gerekir.

Hipokalemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları malign aritmi riskini artırır ve sitalopram ile tedavi başlanmadan önce düzeltilmelidir.

Stabil kalp hastalığı olan hastalar tedavi edilecekse, tedaviye başlamadan önce EKG incelemesi düşünölmelidir.

Sitalopram ile tedavi esnasında kardiyak aritmi bulguları ortaya çıkarsa, tedavi durdurulmalıdır ve EKG çekilmelidir.

Sitalopram tedavisi kesildiğinde gözlenen yoksunluk semptomları:

Tedavi kesildiği zaman yoksunluk semptomları sık görülür (özellikle tedavi aniden kesilirse) (bkz. Bölüm 4.8). Sitalopramla ilgili bir nüks önleme çalışmasında, aktif tedavi kesildikten sonra advers olaylar hastaların %40'ında saptanmıştır (sitaloprama devam eden hastaların ise %20'sinde saptanmıştır).

Yoksunluk semptomlarının ortaya çıkma riski, tedavinin süresi ve dozu ve doz düşürme hızı gibi bazı faktörlere bağlı olabilir. Baş dönmesi, duyuşal bozukluklar (parestezi ve elektrik çarpması hissi gibi), uyku bozuklukları (yoğun rüyalar gibi), ajitasyon ve anksiyete, bulantı, titreme, konfüzyon, terleme, baş ağrısı, ishal, çarpıntılar, emosyonel instabilite, huzursuzluk ve görsel bozukluklar en sık bildirilen reaksiyonlardır. Bu semptomlar genellikle hafif veya orta derecededir. Ancak, bazı hastalarda yoğun olarak ortaya çıkabilir. Genellikle tedavi kesildikten sonra ilk birkaç gün içinde ortaya çıkar, ama kaza ile bir dozu atlamış olan hastalarda da bu tür semptomların ortaya çıktığı çok seyrek olarak bildirilmiştir.

Bu semptomlar genellikle kendi kendini sınırlar ve 2 hafta içinde düzelir. Ancak, bazı kişilerde daha uzun süre devam edebilir (2-3 ay veya daha uzun). Bu nedenle, tedavi kesilirken hastanın gereksinimine göre sitalopramın birkaç hafta veya ay içinde yavaş yavaş azaltılması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.8 "Sitalopram tedavisi kesildiği zaman görölen yoksunluk semptomları" ve bölüm 4.2).

Psikoz:

Depresif atakları olan psikotik hastaların tedavisi psikotik semptomları artırabilir.

Bilinen etkisi olan yardımcı maddeler:

CİTREX alerjik reaksiyonlara neden olabilen (muhtemelen geç alerjik reaksiyonlar) metil parahidroksibenzoat (metil paraben) ve propil parahidroksibenzoat (propil paraben) içerir.

CİTREX, aynı zamanda az miktarda her bir damlasında 100 mg'dan daha az etanol (alkol) içerir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**Farmakodinamik etkileşimler**

Farmakodinamik düzeyde, sitalopram ve moklobemid ve buspiron ile birlikte serotonin sendromu vakaları bildirilmiştir.

Kontrendike kombinasyonlar*MAO inhibitörleri*

Sitalopram ile MAO inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı serotonin sendromu gibi ciddi istenmeyen etkilere neden olabilir (bkz. Bölüm 4.3).

İrreversibl MAO (selejilin) ve reversibl MAOI'ler (linezolid ve moklobemid) gibi bir MAO inhibitörü ile birlikte bir SSRI alan hastalarda ve yakın zamanda SSRI tedavisini kesmiş ve bir MAOI almaya başlamış olan hastalarda, ciddi ve bazen ölümcül reaksiyonlar bildirilmiştir.

Bazı vakalarda, serotonin sendromuna benzeyen özellikler bildirilmiştir. Bir MAOI ile bir aktif madde etkileşiminin semptomları şunlardır: ajitasyon, tremor, miyoklonus ve hipertermi.

Pimozid

11 gün süre ile günde 40 mg rasemik sitalopram ile tedavi edilen hastalara tek doz 2 mg pimozidinin eş zamanlı uygulanması, pimozidin AUC ve C_{max} değerlerinde artışa neden olmuştur (çalışma boyunca sürekli olmasa da). Pimozid ve sitalopramın birlikte uygulanması, QTc aralığında yaklaşık olarak 10 ms'nlik ortalama uzama ile sonuçlanmıştır. Düşük doz pimozid uygulamasında gözlenen etkileşime bağlı olarak sitalopram ve pimozidin eş zamanlı uygulanması kontrendikedir.

Kullanım esnasında önlem gerektiren kombinasyonlar*Selejilin (selektif MAO-B inhibitörü)*

Eş zamanlı uygulanan sitalopram (günde 20 mg) ve selejilin (günde 10 mg) (bir selektif MAO B inhibitörü) tedavisi ile ilgili bir farmakokinetik/farmakodinamik etkileşim çalışması klinik olarak önemli etkileşim göstermemiştir. Sitalopram ve selejilin'in eş zamanlı uygulanması (günde 10 mg'dan yüksek dozlarda) önerilmemektedir.

*Serotonerjik tıbbi ürünler**Lityum ve triptofan*

Sitalopramın lityumla birlikte eş zamanlı uygulandığı klinik çalışmalarda, farmakodinamik etkileşim saptanmamıştır. Ancak, SSRIS'ler lityum veya triptofanla birlikte uygulandığında etkinin arttığı bildirilmiştir ve bu nedenle sitalopramın bu tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı

esnasında dikkatli olmak gerekir. Lityum düzeylerinin rutin takibi olağan şekilde sürdürülmelidir.

Serotonerjik tıbbi ürünlerin (tramadol, sumatriptan gibi) eş zamanlı uygulanması, 5-HT ile ilişkili etkilerde artışa yol açabilir. Örn. migrende birlikte kullanım serotonerjik sendroma neden olur.

Daha fazla bilgi edinene kadar sitalopramın 5-HT agonistleri (sumatriptan ve diğer triptanlar gibi) ile eş zamanlı kullanılması tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

St John's Wort (sarı kantaron)

SSRI'ler ve bitkisel bir ilaç olan St John's wort (*Hypericum perforatum*) arasında dinamik etkileşimler olabilir ve bu durum istenmeyen etkilerde bir artışa ile sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 4.4). Farmakokinetik etkileşim araştırılmamıştır.

Kanama

Eş zamanlı olarak antikoagülanlar, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID), asetilsalisilik asid, dipiridamol ve tiklopidin gibi trombosit fonksiyonunu etkileyen tıbbi ürünler ve kanama riskini yükseltebilecek diğer ilaçlarla (örn.: atipik antipsikotikler, fenotiyazinler, trisiklik antidepresanlar) tedavi edilen hastalarda dikkatli olmak gereklidir (bkz. Bölüm 4.4).

ECT (elektrokonvülsif tedavi)

ECT ve sitalopramın birlikte kullanılmasının riskleri veya yararlarının belirlendiği klinik çalışma yoktur (bkz. Bölüm 4.4).

Alkol

Sitalopram ile alkol arasında farmakodinamik veya farmakokinetik etkileşim gösterilmemiştir. Ancak, sitalopram ile alkolün birlikte kullanılması tavsiye edilmez.

QT uzamasını veya hipokalemi/hipomagnezemiye indükleyen tıbbi ürünler

QT aralığını uzatan diğer ilaçlar veya hipokalemi/hipomagnezemiye neden olan ilaçlarla eş zamanlı kullanımda dikkatli olmak gereklidir, çünkü bu maddeler sitalopram gibi QT aralığını uzatabilirler.

Nöbet eşik düzeyini düşüren tıbbi ürünler

SSRI'ler, nöbet eşik düzeyini düşürebilir. Nöbet eşik düzeyini düşürebilecek diğer tıbbi ürünlerle (örn.: antidepresanlar [trisiklik antidepresanlar, SSRI'ler], nöroleptikler [fenotiyazinler, tiyoksantenler ve butirofenonlar]), meflokin, bupropion ve tramadol) eş zamanlı kullanım esnasında dikkatli olunması tavsiye edilir.

Desipramid, imipramin

Farmakokinetik bir çalışmada, imipraminin primer metaboliti olan desipramin düzeyi yükselmiş olmasına rağmen, sitalopram veya imipramin düzeyleri üzerinde etki

gösterilmemiştir. Despiramin sitalopramla kombine edildiğinde, plazma desipramin konsantrasyonunda bir artış gözlenmiştir. Desipramin dozunun düşürülmesi gerekli olabilir.

Nöroleptikler

Sitalopramla ilgili deneyimler, nöroleptiklerle klinik olarak önemli etkileşim göstermemiştir. Ancak, diğer SSRI'lerde olduğu gibi farmakodinamik etkileşim olasılığı dışlanamaz.

Farmakokinetik etkileşimler

Sitalopramın demetilsitalopramın biyotransformasyonu sitokrom P450 sisteminin CYP2C19 (yaklaşık olarak %38), CYP3A4 (yaklaşık olarak %31) ve CYP2D6 (yaklaşık olarak %31) izoenzimlerine bağlıdır. Sitalopramın birden fazla CYP ile metabolize olduğu gerçeği, biyotransformasyonunun inhibisyonunun daha az olası olduğu anlamına gelir, çünkü bir enzimin inhibisyonu diğer bir enzimle kompanse edilebilir. Bu nedenle, klinik uygulamada, sitalopramın diğer tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmasının, farmakokinetik ilaç etkileşimi oluşturma olasılığı çok düşüktür.

Besinler

Sitalopramın emilimi ve diğer farmakokinetik özelliklerinin besinlerden etkilendiği bildirilmemiştir.

Diğer tıbbi ürünlerin sitalopramın farmakokinetiği üzerindeki etkisi

Ketokonazol (güçlü CYP3A4 inhibitörü) ile birlikte uygulama, sitalopramın farmakokinetiğini değiştirmemiştir. Lityum ve sitalopramla ilgili bir farmakokinetik etkileşim çalışması herhangi bir farmakokinetik etkileşim göstermemiştir (yukarıya bkz.).

Simetidin

Bilinen bir enzim inhibitörü olan simetidin, ortalama sabit durum sitalopram düzeylerinde hafif bir artışa neden olmuştur. Bu nedenle, yüksek dozlarda sitalopram yüksek dozlarda simetidin ile birlikte uygulanırken dikkatli olunması önerilir. Essitalopramın (sitalopramın aktif enantiyomeri) günde 30 mg omeprazol (bir CYP2C19 inhibitörü) ile eş zamanlı uygulanması, essitalopramın plazma konsantrasyonlarında orta derece bir artış (yaklaşık olarak %50) ile sonuçlanmıştır. Bu nedenle, CYP2C19 inhibitörleri (omeprazol, esomeprazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) veya simetidin ile eş zamanlı kullanıldığında dikkatli olmak gereklidir. Eş zamanlı tedavi esnasında istenmeyen etkilerin takibine dayalı olarak sitalopramın dozunun azaltılması gerekli olabilir.

Metoprolol

Essitalopram (sitalopramın aktif enantiyomeri) CYP2D6 enziminin inhibitörüdür. Sitalopram, esas olarak bu enzim tarafından metabolize olan ve dar bir terapötik indeksi olan (örn.: flekainid, propafenon ve metoprolol (kalp yetmezliğinde kullanıldığında)) tıbbi ürünlerle eş zamanlı uygulandığında veya esas olarak CYP2D6 ile metabolize olan ve MSS üzerinde etkili bazı tıbbi ürünlerle (örn.: despiramin, klomipramin ve nortriptilin gibi antidepresanlar veya risperidon, tioridazin ve haloperidol gibi antipsikotikler) birlikte kullanıldığında dikkatli olmak gerekir. Dozun ayarlanması gerekebilir. Metoprolol ile eş zamanlı uygulama,

metoprololün plazma düzeylerinde iki kat artışla sonuçlanmıştır, ama metoprololün kan basıncı ve kalp ritmi üzerindeki etkisini istatistiksel olarak anlamlı derecede artırmamıştır.

Sitalopramın diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Sağlıklı gönüllülerde sitalopram ile metoprololün (bir CYP2D6 substratı) eş zamanlı uygulanması ile ilgili bir farmakokinetik/farmakodinamik etkileşim çalışması, metoprolol konsantrasyonlarında iki kat artış olduğunu göstermiştir, metoprololün kan basıncı ve kalp hızı üzerindeki etkisinde istatistiksel olarak anlamlı artış göstermemiştir.

Sitalopram ve demetilsitalopram, CYP2C9, CYP2E1 ve CYP3A4 'ün ihmal edilebilir inhibitörleridir ve anlamlı inhibitörler olarak belirlenmiş olan diğer SSRI'lerle karşılaştırıldığında, CYP1A2, CYP2C19 ve CYP2D6'nın zayıf inhibitörleridir.

Levomepromazin, digoksin, karbamazepin

Bu nedenle, sitalopram CYP1A2 substratları (klozapin ve teofilin), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (imipramin ve mefentoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptilin, risperidon) ve CYP3A4 (varfarin, karbamazepin (ve metaboliti karbamazepin ekspoksid) ve triazolam) ile birlikte verildiği zaman değişiklik gözlenmemiştir veya klinik önemi olmayan çok küçük değişiklikler gözlenmiştir.

Sitalopram ve levomepromazin veya digoksin arasında farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir (sitalopramın P-glikoproteini ne indüklediğini, ne de inhibe ettiğini gösterir).

Kontrendike kombinasyonlar

QT aralığı uzaması

Sitalopram ile QT aralığını uzatan diğer tıbbi ürünler arasında farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar uygulanmamıştır. Sitalopram ve bu tıbbi ürünlerin additif etkisi dışlanamaz. Bu nedenle, sitalopramın Sınıfı IA ve III antiaritmikler, antipsikotikler (örn.: fentiazin türevleri, pimozid, haloperidol), trisiklik antidepresanlar, belli antimikrobiyal ajanlar (örn.: sparfloksasin, moksifloksasin, eritromisin IV, pentamidin, özellikle halofantrin olmak üzere sıtma ilaçları, belli antihistaminikler (astemizol, mizolastin) gibi QT aralığını uzatan ilaçlarla birlikte verilmesi kontrendikedir.

Diğer tıbbi ürünlerin sitalopramın farmakokinetiği üzerindeki etkileri

Simetidin (güçlü CYP2D6, 3A4 ve 1A2 inhibitörü) sitalopramın ortalama sabit durum düzeylerinde orta derece bir artışa neden olmuştur. Sitalopramı simetidinle birlikte uygularken dikkatli olunması tavsiye edilir. Dozun ayarlanması gerekli olabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelikten korunmak için hekime danışılarak gerekli tedbirler alınmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlar üzerinde bol miktarda veri (2500'den fazla maruziyet sonucu), malformatif fetö/neonatal toksisite göstermemektedir. Klinik olarak gerekli ise, sitalopram aşağıdaki konular göz önüne alınarak gebelik esnasında kullanılabilir.

Anne gebeliğin geç dönemlerine kadar (özellikle üçüncü trimester) sitalopram kullanmaya devam etmişse, yenidoğan gözlenmelidir. Gebelik esnasında ilacın aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır.

Annede gebeliğin geç döneminde SSRI/SNRI kullanımından sonra yenidoğanda şu semptomlar ortaya çıkabilir: solunum sıkıntısı, siyanoz, apne, nöbetler, vücut ısısında instabilite, beslenme güçlüğü, kusma, hipoglisemi, hipertoni, hipotoni, hiperrefleksi, tremor, hızlı tremor, huzursuzluk, letarji, sürekli ağlama, somnolans ve uyumakta zorluk. Bu semptomlar, serotonerjik etkilere veya kesilme semptomlarına bağlı olabilir. Vakaların çoğunda, komplikasyonlar doğumdan hemen sonra veya kısa bir süre sonra (<24 saat) başlar.

Epidemiyolojik veriler, gebelik esnasında (özellikle geç dönemde) SSRI kullanımının yenidoğanda persistan pulmoner hipertansiyon (PPHN) riskini artırabileceğini düşündürmüştür. Gözlenen risk 1000 gebelik başına 5 vaka olarak saptanmıştır. Genel popülasyonda, 1000 gebelik başına 1-2 PPHN vakası ortaya çıkar.

Laktasyon dönemi

Sitalopram anne sütüne geçer. Emzirilen bebeğin, vücut ağırlığı ile ilişkili günlük maternal dozun yaklaşık olarak %5'ini alacağı hesaplanmıştır (mg/kg olarak). Bebeklerde herhangi bir olay gözlenmemiştir veya minör olaylar gözlenmiştir. Ancak, elimizdeki bilgiler çocuk için söz konusu riski değerlendirmek açısından yeterli değildir.

Dikkatli olunması tavsiye edilir. Sitalopram ile tedavinin gerekli olduğu düşünülüyorsa, emzirmenin kesilmesi düşünülmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan verileri, sitalopramın sperm kalitesini etkileyebileceğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bazı SSRI'lerle ilgili insan vaka bildirimleri, sperm kalitesi üzerindeki etkinin reversibl olduğunu göstermiştir. Şu ana kadar insan doğurganlığı üzerine etkisi görülmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sitalopramın araç ve makine kullanma becerisi üzerinde hafif veya orta derece etkisi vardır.

Psikotrop ilaç reçete edilmiş olan hastalarda, hastalığın kendisine bağlı olarak genel dikkat ve konsantrasyonda bir miktar bozulma beklenir ve psikoaktif tıbbi ürünler karar verme ve acil durumlarda reaksiyon gösterme becerilerini azaltabilir. Hastalara bu etkiler anlatılmalıdır ve araç ve makine kullanma becerilerinin etkilenebileceği konusunda uyarıda bulunulmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Sitalopramla görülen advers etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Daha çok tedavinin ilk 1-2 haftası içinde belirginler ve depresif durum düzeldikçe bu etkiler de hafifler. Advers reaksiyonlar, “MedDRA Preferred Term Level” listesinde sunulmuştur.

Aşağıdaki reaksiyonlar için bir doz-yanıt ilişkisi keşfedilmiştir: artmış terleme, ağız kuruluğu, insomni, somnolans, ishal, bulantı ve yorgunluk.

Tabloda, SSRI’ler ve/veya sitalopram ile ilişkili olarak çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda veya pazarlama sonrası gözetim süresinde hastaların $\geq 1\%$ ’inde gözlenen advers ilaç reaksiyonlarının oranları gösterilmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Tercih edilen terim
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Aşırı duyarlılık, anafilaktik reaksiyon
Endokrin hastalıkları	Bilinmiyor	Uyumsuz ADH salınımı
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	İştahta azalma, vücut ağırlığında azalma
	Yaygın olmayan	İştahta artış, vücut ağırlığında artış
	Seyrek	Hiponatremi
	Bilinmiyor	Hipokalemi
Psikiyatrik hastalıkları	Yaygın	Ajitasyon, libido azalması, anksiyete, sinirlilik, konfüzyon, anormal orgazm (kadında), anormal rüyalar
	Yaygın olmayan	Saldırganlık, depersonalizasyon, halüsinasyon, mani
	Bilinmiyor	Panik atak, bruksizim, huzursuzluk, intihar düşüncesi, intihar davranışı ²
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Somnolans, insomnia
	Yaygın	Tremor, parestezi, baş dönmesi, dikkatte bozulma
	Yaygın olmayan	Senkop
	Seyrek	Grand mal konvülziyon, diskinezi, tat

		bozukluğu
	Bilinmiyor	Konvülziyon, serotonin sendromu, ekstrapiramidal bozukluk, akatizi, hareket bozukluğu
Göz hastalıkları	Yaygın	Midriazis (akut dar açılı glokoma yol açabilir), bkz. Bölüm 4.4)
	Bilinmiyor	Görme bozuklukları
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın	Kulak çınlaması
Kardiyak hastalıkları	Yaygın olmayan	Bradikardi, taşikardi
	Bilinmiyor	QT uzaması ¹
Vasküler hastalıkları	Seyrek	Kanama
	Bilinmiyor	Ortostatik hipotansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Yaygın	Esneme
	Bilinmiyor	Burun kanaması
Gastrointestinal hastalıkları	Çok yaygın	Ağız kuruluğu, bulantı
	Yaygın	İshal, kusma, kabızlık
	Bilinmiyor	Gastrointestinal kanama (rektal kanama dahil)
Hepato-bilier hastalıkları	Seyrek	Hepatit
	Bilinmiyor	Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Terlemede artış
	Yaygın	Kaşıntı
	Yaygın olmayan	Ürtiker, alopesi, döküntü, purpura, fotosensitivite reaksiyonu
	Bilinmiyor	Ekimoz, anjiyoödemler
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Miyalji, artralji
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	İdrar retansiyonu
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın	İmpotans, ejakülasyon bozukluğu, ejaküle olamama
	Yaygın olmayan	Kadın: Menoraji
	Bilinmiyor	Kadın: Metroraji Erkek: Priapizm Galaktore
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yaygın	Yorgunluk
	Yaygın olmayan	Ödem
	Seyrek	Yüksek ateş

Hasta sayısı: sitalopram / plasebo = 1346/545

¹ Ağrılı olarak kadınlarda, hipokalemisi olan veya daha önceden mevcut QT uzaması veya diğer kalp hastalıkları bulunan hastalarda pazarlama sonrası dönemde torsades de pointes gibi ventriküler aritimi ve QT uzaması vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ve 5.1).

² Sitalopram tedavisi veya tedavi kesildikten sonra erken dönemde intihar düşüncesi ve intihar davranışları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Klinik çalışmalarda aşağıdaki diğer advers olaylar da bildirilmiştir:

Çok yaygın: Baş ağrısı, asteni, uyku bozukluğu

Yaygın: Migren, çarpıntı, tat bozukluğu, konsantrasyonda bozulma, amnezi, anoreksi, apati, dispepsi, karın ağrısı, şişkinlik, tükürükte artış, rinit

Seyrek: Libidoda artış, öksürük, halsizlik

Sınıf etkileri

Temel olarak 50 yaş ve üzerindeki hastalarda yürütülmüş olan epidemiyolojik çalışmalar, SSRI ve TCA almakta olan hastalarda kemik kırığı riskinde bir artış göstermektedir. Buna yol açan mekanizma bilinmemektedir.

Sitalopram tedavisi kesildiği zaman görülen yoksunluk semptomları

Sitalopramın kesilmesi (özellikle aniden kesilirse) sıklıkla yoksunluk semptomlarına yol açar. Baş dönmesi, duyuşal bozukluklar (parestezi ve elektrik çarpması hissi gibi), uyku bozuklukları (uykusuzluk ve yoğun rüyalar gibi), ajitasyon veya anksiyete, bulantı ve/veya kusma, titreme, konfüzyon, terleme, baş ağrısı, ishal, çarpıntılar, emosyonel instabilite, huzursuzluk ve görsel bozukluklar en sık bildirilen reaksiyonlardır. Bu semptomlar genellikle hafif veya orta derecededir ve kendi kendini sınırlar. Ancak, bazı hastalarda ciddi ve/veya uzun süreli olabilir. Bu nedenle, sitalopram tedavisinin kullanılması artık gerekli olmadığı zaman, doz yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Toksisite

Sitalopramın doz aşımı ile ilgili geniş kapsamlı klinik veriler sınırlıdır ve birçok vaka eş zamanlı olarak diğer ilaçların/alkolün doz aşımını da içerir. Tek başına sitalopramla ilgili olarak ölümcül doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Ancak, ölümcül vakaların büyük çoğunluğunda, eş zamanlı kullanılan ilaçların da doz aşımı söz konusudur.

Ölümcül doz bilinmemektedir. 2 gramdan daha fazla sitalopram aldıktan sonra yaşayan hastalar vardır.

Etkiler, aynı zamanda alınan alkolle daha da güçlenebilir.

TCA'lar, MAOI'ler ve diğer SSRI'lerle potansiyel etkileşim söz konusudur.

Semptomlar:

Bildirilen sitalopram doz aşımı vakalarında şu semptomlar gözlenmiştir: konvülsiyon, taşikardi, somnolans, QT uzaması, koma, kusma, tremor, hipotansiyon, kalp durması, bulantı, serotonin sendromu, ajitasyon, bradikardi, baş dönmesi, dal bloğu, QRS uzaması, hipertansiyon, midriazis, torsades de pointes, stupor, terleme, siyanoz, hiperventilasyon, hiperpreksi ve atrial ve ventriküler aritmi.

Nodal ritim, uzamış QT aralığı ve geniş QRS kompleksi gibi EKG değişiklikleri ortaya çıkabilir. Ölümler bildirilmiştir.

Ciddi hipotansiyon ve senkopla birlikte uzamış bradikardi de bildirilmiştir.

Nadiren, ciddi zehirlenmede, "serotonin sendromu" özellikleri gözlenebilir. Bunlar mental durumda değişiklik, nöromusküler hiperaktivite ve otonomik instabilitedir. Hiperpreksi ve serum kreatinin kinaz düzeyinde artış olabilir. Rabdomiyoliz nadirdir.

Tedavi:

Spesifik antidot yoktur. EKG çekilmelidir. 1 saat içinde 5 mg/kg vücut ağırlığı üzerinde ilaç almış olan erişkinler ve çocuklarda aktif kömür uygulaması düşünülmelidir. Sitalopram alındıktan yarım saat sonra verilen aktif kömürün emilimi %50 azalttığı gösterilmiştir. Konvülsiyonlar sık ve uzun süreli ise, intravenöz diazepam uygulayınız. Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır ve açık bir hava yolunun korunmasını ve hasta stabil olana kadar kalp bulguları ve vital bulguların takibini içermelidir.

Ozmotik olarak işlev gören laksatifler (sodyum sülfat gibi) ve midenin yıkanması düşünülmelidir.

Bilinç bozulmuşsa, hasta entübe edilmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği/bradiaritmi olan hastalarda, eş zamanlı olarak QT aralığını uzatan ilaçlar kullanan hastalarda veya karaciğer bozukluğu gibi metabolizmada değişikliği olan hastalarda doz aşımı durumunda EKG takibi tavsiye edilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri

ATC kodu: N06AB04

Biyokimyasal ve davranış çalışmaları, sitalopramın serotonin (5-HT) alımının güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. Sitalopramla uzun süreli tedavi, 5-HT alımının inhibisyonuna karşı toleransı indüklemeyebilir.

Sitalopram, şimdiye kadar tanımlanmış en selektif serotonin geri alım inhibitörüdür (SSRI). Noradrenalin (NA), dopamin (DA) ve gamma aminobutirik asid (GABA) alımı üzerinde etkisi yoktur veya çok azdır.

Birçok trisiklik antidepresanın ve bazı yeni SSRI'lerin tersine, sitalopramın bir dizi reseptöre (5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA, D₁ ve D₂ reseptörleri, α_1 -, α_2 -, β -adrenoseptörler, histamin H₁, muskarin kolinerjik, benzodiazepin ve opioid reseptörler) karşı afinitesi yoktur veya çok düşüktür. İzole edilmiş organlarda yapılmış bir dizi fonksiyonel *in vitro* testler ve fonksiyonel *in vivo* testler, reseptör afinitesinin olmadığını doğrulamıştır. Sitalopramın reseptörler üzerinde etkisinin olmaması, ağız kuruluğu, mesane ve bağırsak rahatsızlığı, görmede bulanıklık, sedasyon, kardiyotoksisite ve ortostatik hipotansiyon gibi geleneksel yan etkileri neden daha az ortaya çıkardığını açıklayabilir.

Hızlı göz hareketleri (REM) uykusunun baskılanması, antidepresan aktivitenin bir prediktörü olduğu kabul edilir. Trisiklik antidepresanlar, diğer SSRI'ler ve MAO inhibitörleri gibi sitalopram da REM uykusunu baskılar ve derin yavaş-dalga uykusunu artırır.

Sitalopram, opioid reseptörlerine bağlanmamasına rağmen, sık olarak kullanılan opioid analjeziklerin anti-nosiseptif etkisini güçlendirir. Sitalopram uygulamasını takiben d-amfetamin ile indüklenen hiperaktivitede artış olmuştur.

Sitalopramın temel metabolitlerinin hepsi SSRI'dir, ancak bunların güç ve selektivite oranları sitaloprama göre daha düşüktür. Ancak, metabolitlerin selektivite oranları yeni SSRI'lerin birçoğundan daha yüksektir. Metabolitler, genel antidepresan etkiye katkıda bulunmaz.

İnsanlarda, sitalopram kognitif (entelektüel fonksiyon) ve psikomotor performansı bozmaz ve sedatif özelliği yoktur veya minimal düzeydedir (tek başına veya alkolle birlikte).

İnsan gönüllülerde yapılan bir tek doz çalışmasında, sitalopram tükürük akışını azaltmamıştır ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmaların hiçbirisinde, sitalopramın kardiyovasküler parametreler üzerinde anlamlı etkisi olmamıştır. Sitalopramın serum prolaktin ve büyüme hormonu düzeyleri üzerinde etkisi yoktur.

Sağlıklı deneklerde yapılan çift-kör, plasebo kontrollü bir EKG çalışmasında, QTc'de başlangıca göre değişiklik 20 mg/gün'lık dozda 7,5 ms (%90 GA 5,9-9,1) ve 60 mg/gün'lık dozda 16,7 msn (%90 GA 15,0-18,4) olarak saptanmıştır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 ve 4.9).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Damla alındıktan sonra emilim hemen hemen tamdır ve gıda alımından bağımsızdır (T_{maks} ortalama 2 saat) ve tablet alındıktan sonra T_{maks} ortalama 3 saattir. Oral biyoyararlanım, tablet alındıktan sonra yaklaşık olarak %80'dir. Damlanın nispi biyoyararlanımı tablete göre % 25 daha yüksektir.

Dağılım:

Görünen dağılım hacmi (V_d) $_{\beta}$ yaklaşık olarak 12,3 L/kg'dir. Sitalopram ve temel metabolitleri için plazma proteinlerine bağlanma %80'in altındadır.

Biyotransformasyon:

Sitalopram aktif demetilsitalopram, didemetilsitalopram, sitalopram-N-oksit ve aktif olmayan bir deamine propionik asit türevine metabolize edilir. Bütün aktif metabolitler de SSRI'dir (ana bileşiğe göre daha zayıf olsa da). Değişmemiş sitalopram plazmadaki baskın bileşiktir.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarı ömrü ($T_{1/2\beta}$) yaklaşık olarak 1,5 gündür ve sistemik sitalopram plazma klirensi (Cl_s) yaklaşık olarak 0,33 L/dk'dir ve oral plazma klirensi (Cl_{oral}) yaklaşık olarak 0,41 L/dk'dır.

Sitalopram, esas olarak karaciğerden atılır (%85) ve geri kalanı (%15) böbreklerle atılır. Günlük dozun yaklaşık olarak %12'si idrarda değişmemiş sitalopram olarak atılır. Hepatik (rezidüel) klirens yaklaşık olarak 0,35 L/dk'dır ve böbrek klirensi yaklaşık olarak 0,068 L/dk'dır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Kinetik lineerdir. Sabit durum plazma düzeylerine 1-2 haftada ulaşılır. Günlük 40 mg'lık dozlarda, 250 nanomol/L'lik (100-500 nanomol/L) ortalama konsantrasyon elde edilir. Sitalopram plazma düzeyleri ile terapötik yanıt veya yan etkiler arasında açık bir ilişki yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

Yaşlı hastalarda, düşük metabolizma hızına bağlı olarak daha uzun yarı ömür ve azalmış klirens değerleri olduğu gösterilmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Sitalopram, karaciğer fonksiyonu azalmış olan hastalarda daha yavaş elimine edilir. Karaciğer fonksiyonu normal olan kişilerle karşılaştırıldığında, sitalopramın yarı ömrü yaklaşık olarak iki kat daha uzun ve belli bir dozda sabit durum sitalopram konsantrasyonları iki kat daha yüksektir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu hafif veya orta derece azalmış olan hastalarda, sitalopram daha yavaş elimine edilir (sitalopramın farmakokinetiği üzerinde önemli bir etki olmaksızın). Günümüzde, böbrek fonksiyonu ciddi olarak azalmış (kreatinin klirensi <20 mL/dk) olan hastaların tedavisi ile ilgili bilgi yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sitalopramın düşük akut toksisitesi vardır. Kronik toksisite çalışmalarında, sitalopramın terapötik kullanımı için endişe oluşturacak bulgu saptanmamıştır. Sitalopramın karsinojenik veya mutajenik potansiyeli yoktur.

Hayvan verileri, sitalopramın fertilité indeksi ve gebelik indeksinde bir azalmaya, implantasyon sayısında azalmaya ve anormal sperme neden olduğunu göstermiştir (insanın maruz kaldığı dozların çok üzerindeki dozlarda).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Metil paraben
Propil paraben
Etanol
Hidroksietil selüloz
Deiyonize su

6.2 Geçimsizlikler

CİTRES sadece su, portakal suyu ve elma suyu ile karıştırılabilir. Diğer içeceklerle ve ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, ağzı beyaz plastik (HDPE) kilit kapaklı, kapak altında şişe ağzına adapte olabilen plastik (PE) damlalık tertibatı bulunan, amber renkli cam şişede, 15 ml çözelti.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da artık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece-İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

213/44

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.11.2007

Ruhsat yenileme tarihi: 30.11.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ