

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AS-CİLOG 40 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet; 40 mg sitalopram (50,0 mg sitalopram hidrobromür olarak) içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 150.0 mg

Yardımcı maddelerin listesi için, bkz. bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet

Beyaz, oval, çentikli, çentiğin her iki tarafında simetrik olarak '40' ve 'APO' baskılı film kaplı tabletler.

Tabletler eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

Depresyon tedavisi ve relaps/reküransların önlenmesi, Agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu,

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) tedavilerinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi süresi

Antidepresan etki genelde 2-4 hafta içinde görülür. Antidepresanlarla tedavi semptomatik olduğundan, iyileşmeden sonra relapsları engellemek için genellikle 6 ay gibi uygun bir süre boyunca tedavi devam ettirilmelidir. Tekrarlayıcı (ünipolar) depresyonu olan hastalarda yeni krizlerin önlenmesi için, idame tedavisine birkaç yıl devam edilmelidir.

Panik bozukluğu tedavisi amacı ile kullanıldığında AS-CİLOG, yaklaşık 3 ay sonra maksimum etki gösterir ve tedaviye devam edildiği sürece cevap korunur.

OKB tedavisinde etkinin başlaması 2-4 hafta olup, iyileşme zaman içinde görülür.

SSRI tedavisinin kesilmesiyle görülen çekilme semptomları

Tedavinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Çekilme reaksiyonu riskini azaltmak için sitalopram tedavisine en az 1 - 2 haftalık süre içinde yavaş yavaş doz azaltımı yapılarak son verilmelidir (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.8). Dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesini takiben tolere edilemeyen semptomlar meydana gelirse önceden reçete edilen doza devam edilmesi düşünülebilir. Daha sonra doktor daha yavaş bir hızlı dozu azaltmaya devam edebilir.

Erişkinler

Depresyon tedavisi

AS-CİLOG oral yoldan tek doz olarak, günde 20 mg kullanılır. Her hastanın kişisel cevabı ve depresyonun şiddetine göre doz en fazla, günde 60 mg'a çıkarılabilir.

Panik bozukluğu tedavisi

Günlük 20 mg'lık doza çıkmadan önce ilk hafta, günde 10 mg oral doz önerilir. Hastanın vereceği bireysel cevaba göre doz, günde en fazla 60 mg'a çıkılabilir.

OKB tedavisi

Başlangıç için önerilen günlük doz 20 mg'dır. Klinik değerlendirmeye göre gerekirse günlük doz, 20 mg'lık doz artışlarıyla 60 mg'a çıkarılabilir.

Uygulama şekli:

AS-CİLOG günde tek doz olarak kullanılır. AS-CİLOG besin alımından bağımsız olarak günün herhangi bir zamanında alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ya da orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Böbrek işlevi ciddi olarak azalmış (kreatinin klerensi < 20 ml/dakika) hastaların tedavisine ilişkin bilgi mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer işlevi azalmış olan hastalar 30 mg/günlük dozun üzerine çıkmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon (18 yaş altı):

AS-CİLOG, çocuklar ve 18 yaşın altındaki adolesanların tedavisinde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Geriyatrik popülasyon (65 yaş üstü):

Yaşlı hastalarda doz günde en fazla 40 mg'dır.

CYP2C19 enzimi için zayıf metabolizörler

CYP2C19 enzimi için zayıf metabolizör olan hastalarda tedavinin ilk iki haftalık

bölümünde başlangıç dozu olarak günde 10 mg kullanılması önerilir. Bireysel hasta cevabına göre doz günde 20 mg'a yükseltilebilir (bkz. bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etken madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 6.1).

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)

SSRI ile MAOI (selektif MAO-B inhibitörü olan selejilin ve reversibl MAOI olan moklobemid de dahil olmak üzere) alan ve SSRI tedavisini bırakıp MAOI tedavisine başlamış hastalarda ciddi ve bazen ölümcül reaksiyonlar rapor edilmiştir.

Bazı vakalarda serotonin sendromuna benzer özelliklere rastlanmıştır.

Sitalopram, selejilin de dahil olmak üzere, günde 10 mg ve üzeri dozlarda bir MAOI ile beraber kullanılmamalıdır.

Non-selektif MAOI'lerle tedaviye son verildikten 14 gün sonra ve moklobemid ile tedaviye son verildikten en az bir gün sonra sitalopram tedavisine başlanabilir. Sitalopram tedavisine son verildikten 7 gün sonra MAOI'ler ile tedaviye başlanabilir (bkz. bölüm 4.5).

Pimozid ile beraber verilmesi kontrendikedir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yaşlı hastalarda ve karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi için bakınız bölüm 4.2.

Antidepresan ilaçların özellikle çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşünce 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 yaşın altındaki adolesanlarda kullanımı

Antidepresanlar, çocuklar ve 18 yaşın altındaki adolesanların tedavisinde kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalarda antidepresanlar ile tedavi edilen çocuklar ve adolesanlar, plasebo ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında intiharla ilişkili davranışlar (intihar girişimi ve intihar düşünceleri) ve düşmanlık (çoğunlukla saldırganlık, zıtlasma davranışı ve sinirlilik) daha sık gözlenmiştir. Klinik bir gereksinime dayanarak yine de tedavi etme kararı alınırsa, hasta intihar semptomlarının ortaya çıkmasına karşı dikkatle

izlenmelidir.

Paradoksal anksiyete

Panik bozukluğu olan bazı hastalar antidepressan tedavisinin başında, artan anksiyete semptomları sergileyebilir. Bu paradoksal reaksiyon, tedaviye başlanmasından itibaren ilk iki hafta içinde çoğunlukla hafifler. Olası paradoksal anksiyojenik etkileri azaltmak için düşük başlangıç dozu önerilir (bkz. bölüm 4.2).

Hiponatremi

Muhtemelen uygun olmayan antidiüretik hormon salgısı sebebiyle, SSRI kullanımı ile beraber ender görülen yan etki olarak hiponatremi rapor edilmiştir. Özellikle yaşlı bayan hastalar riskli grup olarak görülmektedir.

İntihar/intihar düşüncesi

Depresyon, intihar düşüncesi, kendine zarar verme ve intihar (intiharla ilişkili olaylar) riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir. Bu risk anlamlı bir remisyon oluşuncaya kadar devam etmektedir. Tedavinin ilk birkaç haftası veya daha fazla sürede bir gelişme oluşamayabileceği için hastalar bir gelişme oluşuncaya kadar yakından izlenmelidir. Genel bir klinik tecrübeye göre iyileşmenin erken evrelerinde intihar riski artabilir.

Sitalopramın reçetelendirildiği diğer psikiyatrik durumlar da intiharla ilişkili olayların riskinde bir artış ile ilişkilendirilebilir. İlave olarak bu durumlar majör depresif bozukluklar ile ko-morbid olabilir. Bundan dolayı majör depresif bozukluğu olan hastalar tedavi edilirken uygulanan önlemlerin aynısı diğer psikiyatrik bozukluğu olan hastalar tedavi edilirken de uygulanmalıdır.

İntiharla ilişkili olaylara ait bir hikayesi olan hastalar veya tedavi başlangıcından önce anlamlı derecede intihar düşüncesi sergileyen kişilerde intihar düşüncesi veya intihar girişimi riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir ve tedavi sırasında dikkatli bir izleme yapılmalıdır. Psikiyatrik bozukluğu olan yetişkin hastalarda, antidepressanlara ilişkin yapılan, plasebo kontrollü bir meta-analiz çalışması, 25 yaşın altındaki hastalarda intihar davranışı riskinin, plasebo ile karşılaştırıldığında, antidepressan alanlarda arttığını göstermiştir. Yüksek risk taşıyan hastalar, özellikle tedavinin erken evrelerinde ve doz değişikliklerini izleyen dönemlerde yakından izlenmelidir.

Hastalar (ve hastaya bakım verenler), herhangi bir klinik kötüleşme, intihar davranışı veya düşüncesi ve davranışlarda olağan dışı değişiklikler ortaya çıkması olasılığına karşı hastanın izlenmesi gerektiği konusunda ve bu semptomlar ortaya çıktığında hemen bir doktora başvurması gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Akatizi/psikomotor huzursuzluk

SSRI/SNRI (SNRI: Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü) kullanımı, akatizi gelişimi (sübjektif olarak hoş olmayan veya sıkıntılı huzursuzluk ile karakterize ve çoğu kez oturamama veya hareketsiz duramama ile karakterize hareket etme ihtiyacı) ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum çoğunlukla tedavinin ilk birkaç haftası içinde oluşmaktadır. Bu semptomların geliştiği hastalarda, dozun artırılması zararlı olabilir.

Mani

Manik-depresif hastalarda, manik faza doğru değişim görülebilir. Hasta manik faza girse sitalopram kesilmelidir.

Nöbetler

Her ne kadar hayvan çalışmalarında sitalopramın epileptojenik potansiyeli olmadığı gösterilmiş olsa da, diğer antidepresanlar gibi sitalopram da nöbet öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Diyabet

Diğer psikotropik ilaçlarda olduğu gibi sitalopram, diyabet hastalarında antidiyabetik tedaviyi ayarlamayı gerektirecek kadar insülin ve glikoz cevaplarını değiştirebilir. Ek olarak, depresyon hastalığının kendisi de hastaların glikoz dengesini etkileyebilir.

Serotonin sendromu

Sitalopram serotonerjik etkisi olan ilaçlarla (sumatriptan veya diğer triptanlar, tramadol ve triptofan gibi) beraber kullanılırsa dikkatli olunmalıdır.

SSRI tedavisi gören hastalarda ender olarak 'serotonin sendromu' rapor edilmiştir. Ajitasyon, konfüzyon, tremor, miyokloni ve hipertermi gibi semptomların birlikte oluşumu bu durumun gelişimine işaret edebilir (bkz. bölüm 4.5).

Kanama

SSRI'lar ile tedavide ekimoz ve purpura gibi yüzeysel kanama bozuklukları bildirilmiştir. SSRI'larla tedavi edilen yaşlı hastalarda gastrointestinal kanama riski artabilir. Özellikle oral antikoagülanlar ve trombosit işlevini etkilediği bilinen bazı ilaçlarla (örneğin; atipik antipsikotikler ve enotiyazinler, trisiklik antidepresanların çoğu, asetilsalisilik asit ve non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI), tiklopidin ve dipiridamol) birlikte SSRI kullanan veya kanama bozukluğu öyküsü olan hastalar tarafından kullanılması konusunda özenli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Sitalopramın minör bir metaboliti olan didemetilsitalopramın artmış miktarları duyarlı bireylerde teorik olarak QTc aralığını uzatabileceğinden; yatkınlığı etkileyebilecek faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak, önceden kardiyak durumu olan 277 hastanın da içinde bulunduğu, toplam 2500 hastanın EKG takiplerinin yapıldığı klinik çalışmalarda, klinik olarak anlamlı bir değişiklik bildirilmemiştir.

Glokom

Diğer SSRI'larla olduğu gibi, sitalopram midriyazise neden olabileceği için dar açılı glokomu olan veya glokom hikayesi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

EKT (Elektrokonvülsif terapi)

SSRI'ların ve EKT'nin eşzamanlı uygulanması konusunda kısıtlı klinik tecrübe olduğu için dikkatli olunmalıdır.

Geri dönüşümlü etki oluşturan, selektif MAO-A inhibitörleri

Serotonin sendromuna yol açma riski nedeniyle sitalopram ve MAO-A inhibitörlerinin beraber kullanımı genellikle önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

Non-selektif, irreversibl MAO-inhibitörleri ile beraber tedavi konusunda daha fazla bilgi için bölüm 4.5'e bakınız.

St. John's Wort

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar ile SSRI'ların beraber kullanımı yan etki insidansında artışa yol açabilir (bkz. bölüm 4.5).

SSRI tedavisinin kesilmesiyle görülen çekilme semptomları

Tedavi aniden kesildiğinde genel olarak çekilme semptomları görülür (bkz. bölüm 4.8). Sitalopram ile yürütülen rekürans önleme çalışmasında aktif tedavinin kesilmesinden sonraki yan etkiler sitaloprama devam eden hastaların % 20'sine karşı tedavinin kesildiği hastaların %40'ında görülmüştür.

Çekilme semptomlarının riski tedavi süresi ve dozu ile doz azaltma hızını içeren birkaç faktöre bağlı olabilir. Baş dönmesi, duyuşal bozukluklar (parestezi dahil), uyku bozuklukları (imsomnia ve yoğun rüyalar dahil), ajitasyon veya anksiyete, bulantı ve/veya kusma, tremor, konfüzyon, terleme, baş ağrısı, diyare, palpasyon, duyuşal instabilite, irritabilite ve görme bozuklukları en yaygın olarak bildirilen reaksiyonlardır. Bu semptomlar genellikle hafif ve orta şiddettedir fakat bazı hastalarda şiddetli olabilirler.

Çoğu zaman kesilen tedavinin ilk birkaç günü içinde ortaya çıkarlar fakat istemeden doz atlamış olan hastalarda bu tür semptomların görülmesine ilişkin çok seyrek rapor bulunmaktadır.

Bu semptomlar genellikle kişiye özgüdür ve çoğu zaman iki hafta içinde çözümlenmesine rağmen bazı bireylerde bu süre uzayabilir (2-3 ay veya daha fazla). Bundan dolayı tedavi kesileceği zaman sitalopram hastanın ihtiyaçlarına göre birkaç hafta veya aylık sürede yavaş yavaş azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.2; SSRI tedavisinin kesilmesiyle görülen çekilme semptomları).

Yardımcı maddeler

Film tabletler laktoz monohidrat içermektedir. Galaktoza toleransı olmayan, Lapp laktaz eksikliği olan veya glikoz-galaktoz emilimi kötü olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Bu tıbbi ürün sodyum içermektedir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimleri

Farmakodinamik seviyede; sitalopramın moklobemid ve buspiron ile birlikte kullanımı sonucu birkaç serotonin sendromu vakası görülmüştür.

Sitalopramla olan klinik deneyim, nöroleptiklerle herhangi bir klinik etkileşim ortaya

çıkarmamıştır. Ancak, diğer SSRI'larla olduğu gibi, farmakodinamik etkileşim olasılığı dışlanamaz.

Kontrendike kombinasyonlar

MAOI'ler (non-selektif ve selektif A (moklobemid)) – 'serotonin sendromu' riski (bkz. bölüm 4.3).

Pimozid

Çalışmanın başından itibaren sürekli olmamasına karşın, günde 40 mg rasemik sitalopram ile tedavi edilenlere 11 gün süresince 2 mg tek doz pimozidin beraber uygulanması pimozidin EAA ve Cmaks değerlerinde artışa yol açmıştır.

Uzun QT sendromuna neden olan diğer ilaçlarla birlikte kullanım:

Pimozid ve sitalopramın beraber kullanımı QTc aralığında yaklaşık olarak 10 msn'lik anlamlı bir artış ile sonuçlanmıştır. Pimozidin düşük dozunda elde edilen etkileşim nedeniyle sitalopram ve pimozidin beraber kullanımı kontrendikedir.

Kullanımında önlem gerektiren kombinasyonlar

Selejilin (selektif MAO-B inhibitörü)

Sitalopram (günde 20 mg) ve selejilin (günde 10 mg) (selektif bir MAO-B inhibitörü) beraber alındığı bir farmakokinetik/farmakodinamik etkileşme çalışmasında, klinik olarak ilgili etkileşmeler gözlenmemiştir. Hastalar selejilin-sitalopram kombinasyonunu iyi tolere etmişlerdir.

Serotonerjik ilaçlar

Lityum ve triptofan.

Sitalopramın lityumla beraber verildiği klinik çalışmalarda farmakodinamik etkileşmelere rastlanmamıştır. Ancak, SSRI'lar lityum veya triptofan ile beraber verildiğinde etki artışına dair raporlar mevcuttur, bu sebeple, sitalopramın bu ilaçlarla beraber kullanımında dikkat edilmelidir. Serotonerjik ilaçların (tramadol, sumatriptan) beraber alınması 5-HT'ye bağlı etkilerin artışına yol açabilir.

St. John's Wort

SSRI'lar ile St. John's Wort (hypericum perforatum) arasında istenmeyen etkilerin artışı ile sonuçlanabilecek dinamik etkileşmeler olabilir (bkz. bölüm 4.4).

Kanama

SSRI'lar ile tedavide ekimoz ve purpura gibi yüzeysel kanama bozuklukları rapor edilmiştir. Özellikle oral antikoagülanlar ve platelet işlevini etkilediği bilinen bazı ilaçlarla (örneğin; atipik antipsikotikler ve fenotiyazinler, trisiklik antidepresanların çoğu, asetilsalisilik asit ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), tiklopidin ve dipiridamol) birlikte SSRI kullanan veya kanama bozukluğu öyküsü olan hastalar tarafından kullanılması konusunda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Elektrokonvülf tedavi (EKT)

Elektrokonvülf tedavi ile sitalopramın kombine kullanımının risk veya yararlarını

ortaya koyan klinik çalışma mevcut değildir (bkz. bölüm 4.4).

Alkol

SSRI'lar ile alkol kombinasyonu tavsiye edilmez. Ancak, klinik çalışmalarda sitalopram ile alkol arasında advers farmakodinamik etkileşmelere rastlanmamıştır.

Farmakokinetik etkileşmeleri

Sitalopramın demetilsitaloprama biyotransformasyonu; sitokrom P450 sistemi izozimleri olan CYP2C19 (yaklaşık % 38), CYP3A4 (yaklaşık % 31) ve CYP2D6 (yaklaşık % 31) tarafından gerçekleştirilir. Sitalopramın birden fazla CYP tarafından metabolize edilmesi; biyotransformasyon inhibisyonu olasılığının daha düşük olduğu ve sitalopramın klinik pratikte diğer ilaçlarla beraber alınmasının, farmakokinetik ilaç etkileşmeleri oluşturma riskinin daha az olduğu anlamına gelir.

Diğer ilaçların sitalopram farmakokinetiği üzerine etkisi

Ketokonazole (potent CYP3A4 inhibitörü) beraber alınması sitalopramın farmakokinetiğini değiştirmemiştir. Lityum ve sitalopram ile yapılan farmakokinetik etkileşme çalışmasında herhangi bir farmakokinetik etkileşmeye rastlanmamıştır. Simetidin (potent CYP2D6, 3A4 ve 1A2 inhibitörü) sitalopramın ortalama kararlı durum seviyelerinde orta derecede artışa yol açmıştır. Simetidinle beraber alındığında, genel olarak sitalopram dozunun azaltılması önerilmez.

Sitalopramın diğer ilaçlar üzerine etkileri

Sitalopramla metoprololün (bir CYP2D6 substratı) beraber alındığı bir farmakokinetik / farmakodinamik etkileşme çalışması; metoprolol konsantrasyonlarında iki katı artış olduğunu göstermiştir ancak, metoprololün sağlıklı gönüllülerde kan basıncı ve kalp hızı üzerinde olan etkisinde istatistiksel olarak belirgin bir artış gözlenmemiştir. Sitalopram ve demetilsitalopram; belirgin inhibitör etkisi olduğu bilinen diğer SSRI'larla karşılaştırıldığında, CYP2C9, CYP2E1 ve CYP3A4'ün ihmal edilebilir ölçüde inhibitörleri ve sadece CYP1A2, CYP2C19 ve CYP2D6'nın zayıf inhibitörleridir. Bu sebeple; CYP1A2 substratlarıyla (klozapin ve teofilin), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (imipramin ve mefenitoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptilin ve risperidon) ve CYP3A4 (varfarin, karbamazepin ve triazolam) ile sitalopram beraber verildiğinde farmakokinetiğinde değişme görülmemiş veya klinik olarak önemli olmayan çok ufak değişiklikler görülmüştür.

Yapılan bir farmakokinetik çalışmada, sitalopram digoksinin farmakokinetiğinde hiçbir değişime yol açmamıştır; yani, sitalopram P-glikoproteini ne indüklemekte, ne de inhibe etmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik dönemi

Hamilelerde kullanımı hakkında klinik tecrübe sınırlıdır. Ancak yararın riskten fazla olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Hamileliğin ileri evrelerinde (özellikle son üç ayında) AS-CİLOG kullanımı devam ederse, yeni doğanlar gözlemlenmelidir. Hamilelik süresince ilacın aniden kesilmesi önlenmelidir.

Hamileliğin ileri evrelerinde SSRI/SNRI kullanımı sonrası yeni doğanlarda şu etkiler oluşabilir: solunum güçlüğü, siyanoz, apne, nöbetler, ısı dengesizliği, beslenme güçlüğü, kusma, hipoglisemi, hipertoni, hipotoni, hiperrefleksi, tremor, huzursuzluk, aşırı hassasiyet, letarji, sürekli ağlama, uyuklama hali ve uyuma zorluğu. Bu semptomlar, serotojenik etkilerden veya kesilme semptomlarından dolayı olabilir. Örneklerin çoğunda komplikasyonlar ilaç alındıktan sonra hemen veya kısa bir süre içinde (<24 saat) başlamaktadır.

Gebeliğin ileri evrelerinde, SSRI kullanımı sonrası, yeni doğanda kalıcı pulmoner hipertansiyon (PPHN) riskinde artış görülebilir. Ancak, şu andaki durumda ayrı ayrı her bir SSRI için potansiyel risk belirlenmemektedir.

Laktasyon dönemi

Sitalopram anne sütüne geçer. Emmekte olan bebeğin, annenin aldığı günlük dozun (mg/kg) yaklaşık % 5'ini alacağı tahmin edilmektedir. Yenidoğanlarda hiç etki görülmemiştir veya minör etkiler görülmüştür. Ancak eldeki bilgi çocuklardaki riskin değerlendirilebilmesi için yetersiz olduğundan, emziren annelerde kullanımından sakınılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme toksisite çalışmalarından (segment I; fertilite ve genel üreme performansı, segment II; teratojenite ve segment III; peri-post natal çalışmalar) alınan verilere göre, sitalopramın hamilelik potansiyeli olan kadınlarda kullanımı hakkında özel dikkat gösterilmesi için bir sebep yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sitalopram entellektüel işlev ve psikomotor performansı etkilemez. Ancak, psikotropik ilaç kullanan hastaların genel dikkat ve konsantrasyonlarının bozulması beklenebilir. Bu sebeple, hastaların araba ve makine kullanmamaları önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sitalopramla gözlemlenen advers etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Tedavinin ilk veya ikinci haftalarında daha sık olarak görülürler ve ardından genellikle kaybolurlar. Advers etkiler “MedDRA Tercih Edilen Terim”e göre verilmiştir.

Şu reaksiyonlar için doz yanıt ilişkisi vardır: terleme artışı, ağız kuruluğu, uykusuzluk, uyuklama hali, ishal, bulantı ve yorgunluk.

Aşağıdaki tablo, çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda veya pazarlama sonrasında dönemde hastaların %1’i ve % 1’inden fazlasında görülen ve SSRI’lar ve/veya sitalopramla ilişkilendirilen advers etkilerin yüzdesini göstermektedir. Sıklıklar şu şekilde gruplandırılmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA SOC	Sıklık	Advers etki
Kan ve lenf sistemi bozuklukları	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)	Trombositopeni
Bağışıklık sistemi bozuklukları	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)	Hipersensitivite Anafilaktik reaksiyon
Endokrin bozuklukları	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)	Uygun olmayan ADH salgısı
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	İştah azalması
	Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)	İştah artışı
	Seyrek ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$)	Hiponatremi
Psikiyatrik bozukluklar	Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ajitasyon, libido azalması, anksiyete, sinirlilik hali, konfüzyonel durum, orgazm anomalisi (kadın)
	Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)	Agresyon, depersonalizasyon, halüsinasyon, mani
	Seyrek ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$)	İntiharla ilişkili olaylar (bkz. bölüm 4.4)
	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)	Panik atak, bruksizm, huzursuzluk
Sinir sistemi bozuklukları	Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Uyuklama hali, uykusuzluk
	Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Tremor, parestezi
	Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)	Senkop
	Seyrek ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$)	Grand mal konvülsiyon, Diskinezi
Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)	Konvülsiyon, serotonin sendromu, ekstrapiramidal	

		bozukluk, akatizi, hareket bozukluğu
Göz bozuklukları	Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)	Midriyazis
	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)	Görme bozukluğu
Kulak ve iç kulak bozuklukları	Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Çınlama
Kardiyak bozukluklar	Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)	Bradikardi, taşikardi
Vasküler bozukluklar	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)	Ortostatik hipotansiyon
Solunum sistemi, göğüs ve mediastinal bozukluklar	Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Esneme
	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)	Burun kanaması
Gastrointestinal bozukluklar	Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Ağız kuruluğu, bulantı
	Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	İshal, kusma
	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)	Gastrointestinal kanama (rektal kanama dahil)
Hepato-bilier bozukluklar	Seyrek ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$)	Hepatit
Deri ve deri altı doku bozuklukları	Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Terleme artışı
	Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Kaşıntı
	Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)	Ürtiker, alopesi, kızarıklık, purpura
	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)	Ekimoz, anjiyoödem
Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları	Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Miyalji, artralji
Böbrek ve idrar yolu bozuklukları	Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)	Üriner retansiyon
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	İktidarsızlık, boşalma bozukluğu, boşalma eksikliği
	Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)	Kadın: Menoraji
	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)	Kadın: Metroraji Erkek: Priapizm, galaktore
Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Yorgunluk
	Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)	Ödem
Tetkikler	Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Kilo azalması
	Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)	Kilo artışı
	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)	Karaciğer işlev testinde anomali

Hasta sayısı: Sitalopram/plasebo = 1346/545

Pazarlama sonrası dönemde çoğunlukla önceden kardiyak hastalığı olan hastalarda QT-uzamasına ilişkin vakalar bildirilmiştir.

SSRI tedavisinin kesilmesiyle görülen çekilme semptomları

Sitalopram tedavisinin özellikle aniden kesilmesi genellikle çekilme semptomlarına neden olur. En yaygın olarak bildirilenler: baş dönmesi, duyuusal bozukluklar (parestezi dahil), uyku bozuklukları (insomnia ve şiddetli rüyalar dahil), ajitasyon veya anksiyete, bulantı ve/veya kusma, tremor, konfüzyon, terleme, baş ağrısı, diyare, palpasyon, duyuusal dengesizlik, aşırı hassasiyet ve görme bozuklukları. Bu semptomlar genellikle hafif ve orta şiddette ve kişiye özgüdür fakat bazı hastalarda şiddetli olabilir ve/veya daha uzun sürebilirler. Bundan dolayı sitalopram tedavisi daha fazla gerekli görülmediğinde tedavinin kesilmesi doz azaltılarak yavaş yavaş yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve bölüm 4.4).

4.9. Doz Aşımı ve tedavisi

Toksisite

Sitalopram doz aşımı konusunda kapsamlı klinik veri sınırlıdır ve birçok vaka bildirimini diğer ilaçlar/alkol ile beraber kullanımındaki doz aşımını içermektedir. Sitalopramla tek başına doz aşımında ölüm vakaları bildirilmiştir fakat ölüm vakalarının çoğunluğu beraber kullanıldığı ilaçların doz aşımını içermektedir.

Semptomlar

Sitalopram doz aşımında şu semptomlar bildirilmiştir: konvülsiyon, taşikardi, uyuklama hali, QT uzaması, koma, kusma, tremor, hipotansiyon, kalp durması, bulantı, serotonin sendromu, ajitasyon, bradikardi, baş dönmesi, bundle branch blok, QRS uzaması, hipertansiyon ve midriyazis.

Tedavi

Spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Havayolu açılır ve açık tutulur, yeterli oksijenasyon ve solunum fonksiyonu sağlanır. Gastrik lavaj ve aktif kömür kullanımı dikkate alınmalıdır. Oral yoldan mideye geçiş sonrası hemen gastrik lavaj uygulanmalıdır. Genel semptomatik destekleyici ölçümler ile birlikte kardiyak ve yaşamsal belirtilerin izlenmesi önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: antidepresan, selektif serotonin geri alım inhibitörü.

ATC kodu: N 06 AB 04

Etki mekanizması

Biyokimyasal çalışmalar ve davranış çalışmaları sitalopramın, serotonin (5-HT)-geri alımının potent bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. Uzun dönem sitalopram tedavisi sonucu 5-HT geri alım inhibisyonuna tolerans oluşmaz.

Sitalopram, noradrenalin (NA), dopamin (DA) ve gama aminobutirik asit (GABA) geri alımı üzerinde hiç etkisi olmayan veya minimal etkisi olan çok selektif bir Serotonin Geri Alım İnhibitörü'dür (SSRI) Birçok trisiklik antidepresanın ve bazı yeni SSRI'ların aksine sitalopramın; 5-HT1A, 5-HT2, DA D1 ve D2 reseptörleri, α 1-, α 2-, β -adrenoreseptörleri, histamin H1, muskarinik kolinerjik, benzodiazepin ve opioid reseptörleri gibi bir dizi reseptöre afinitesi yoktur veya çok azdır. İzole edilmiş organlarda yapılan işlevsel *in vitro* testler ve diğer işlevsel *in vivo* testler, reseptör afinitesinin olmadığını doğrulamıştır. Sitalopramın; ağız kuruluğu, mesane ve barsak rahatsızlığı, görme bulanıklığı, uyuklama hali, kardiyotoksosite ve ortostatik hipotansiyon gibi geleneksel yan etkilere neden daha az sebep olduğu, reseptörler üzerinde etkisinin olmaması ile açıklanabilir.

Sitalopramın ana metabolitlerinin, potens ve selektivite oranları sitalopramdan daha düşük olmasına rağmen SSRI özelliğini taşırlar. Ancak, metabolitlerin selektivite oranları birçok yeni SSRI'ninkinden daha yüksektir. Metabolitler genel antidepresan etkisine katkıda bulunmazlar.

Farmakodinamik etkileri

Hızlı göz hareketi (REM) uykusunun önlenmesi, antidepresan aktivitenin habercisi olarak kabul edilir. Sitalopram; trisiklik antidepresanlar, diğer SSRI'lar ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri gibi REM uykusunu önler ve derin yavaş dalga uykusunu arttırır.

Sitalopram opioid reseptörlere bağlanmasa da, bilinen opioid analjeziklerin antinösetif etkisini kuvvetlendirir.

İnsanlarda sitalopram kognitif (entellektüel işlev) ve psikomotor performansı düşürmez. Tek başına alındığında veya alkolle beraber kullanılsa da, sedatif özellikleri yoktur veya minimaldir.

Gönüllülerde yapılan tek doz çalışmasında, sitalopramın tükürük salgılamayı azaltmadığı görülmüştür. Sağlıklı gönüllülerde yapılan hiç bir çalışmada, sitalopramın kardiyovasküler parametreler üzerinde belirgin etkisi görülmemiştir. Sitalopramın büyüme hormonu serum seviyeleri üzerinde etkisi yoktur. Sitalopram serotoninin proklaktin uyarıcı etkisine sekonder olarak diğer SSRI'lar gibi plazma prolaktin düzeylerini artırabilir. Ancak bunun klinik bir anlamlılığı görülmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Emilim hemen hemen tamdır ve besin alımından bağımsızdır (T_{maks} ortalama 3 saat). Oral biyoyararlanım yaklaşık % 80'dir.

Dağılım:

Görünür dağılım hacmi (Vd) β yaklaşık 12-17 L/kg'dır. Sitalopram ve ana metabolitleri

için plazma protein bağlanması % 80'in altındadır.

Biyotransformasyon:

Sitalopram; aktif demetilsitalopram, didemetilsitalopram, sitalopram-N-oksit ve aktif olmayan bir deamine propiyonik asit türevine metabolize olur. Ana maddeden daha zayıf olmalarına rağmen, tüm aktif metabolitler de SSRI'dır. Değişmeden kalan sitalopram plazmadaki baskın maddedir. Demetilsitalopram ve didemetilsitalopram konsantrasyonları genellikle, sitalopram konsantrasyonunun sırasıyla % 30-50 ve % 5-10'dur. Sitalopramın demetilsitaloprama biyotransformasyonu; CYP2C19 (yaklaşık % 38), CYP3A4 (yaklaşık % 31) ve CYP2D6 (yaklaşık % 31) tarafından gerçekleştirilir.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarı ömrü (T1/2) yaklaşık 1½ gündür. Sistemik sitalopram plazma klerensi (Cl_s) yaklaşık 0.3-0.4 L/dakika ve oral plazma klerensi (Cl_{oral}) yaklaşık 0.4 L/dakikadır. Sitalopramın önemli kısmı (% 85) karaciğer ile, geri kalan % 15'i böbreklerden atılır; günlük dozun %12-23'ü değişmemiş sitalopram olarak idrarla atılır. Karaciğer (rezidüel) klerensi yaklaşık 0.3 L/dakika, böbrek klerensi yaklaşık 0.05-0.08 L/dakikadır.

Doğrusallık:

Kinetiği doğrusaldır. Sabit halde plazma seviyelerine 1-2 haftada ulaşılır. 300 nmol/L'lik (165-405 nmol/L) ortalama konsantrasyonlara 40 mg'lik günlük dozla erişilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar (65 yaş üstü)

Yaşlı hastalarda metabolizmanın hızının düşük olması sonucu, daha uzun yarı ömürler (1.5-3.75 gün) ve düşük klerens değerleri (0.08-0.3 L/dakika) gözlenmiştir. Aynı dozla tedavi edilen yaşlı hastalarda kararlı plazma konsantrasyon değerleri daha genç hastalara göre yaklaşık iki kat daha fazladır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer işlevi azalmış olan hastalarda sitalopram daha yavaş elimine edilir. Karaciğer işlevi normal olan hastalara göre, sitalopram yarı ömrü yaklaşık iki kat daha uzun ve belirli bir dozda sitalopram kararlı plazma konsantrasyonları yaklaşık iki katı daha fazladır.

Böbrek yetmezliği

Sitalopram; böbrek işlevi hafif ve orta derecede azalmış olan hastalarda daha yavaş elimine olur ve bunun, sitalopramın farmakokinetiği üzerine önemli bir etkisi yoktur. Böbrek işlevi ciddi derecede azalmış olan (kreatinin klerensi < 20 ml/dakika) hastaların tedavisine ait bilgi mevcut değildir.

Polimorfizm

In vivo araştırmalar, sitalopram metabolizmasının spartein/debrizokin oksidasyonunun (CYP2D6) polimorfizmi üzerine klinik olarak önemli etkisi olmadığını göstermiştir. CYP2C19 için önlem olarak, zayıf metabolize edici olduğu bilinen kişilerde başlangıç dozu olarak 10 mg dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Sitalopram plazma seviyeleri ile terapötik yanıt veya yan etkiler arasında belirgin bir ilişki yoktur. Metabolitler genel antidepresan etkisine katkıda bulunmazlar.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite :

Sitalopramın akut toksisitesi düşüktür.

Kronik toksisite :

Kronik toksisite çalışmalarında, sitalopramın terapötik kullanımına ilişkin, endişe arz edecek bir duruma rastlanmamıştır.

Üreme toksisitesi :

Üreme toksisite çalışmalarından (segment I; fertilité ve genel üreme performansı, segment II; teratojenite ve segment III; peri-post natal çalışmalar) alınan verilere göre, sitalopramın hamilelik potansiyeli olan kadınlarda kullanımı hakkında özel dikkat göstermeye sebep yoktur. Sitalopram, düşük konsantrasyonlarda, anne sütüne geçer.

Maternal toksisite oluşturan 56 mg/kg/gün'lük dozlarda, sıçanlarda yapılan embriyotoksosite çalışmalarında, omurga ve göğüs kafesi kemiğinde, kemik anomalileri görülmüştür. Verilen bu doz, insanlardaki terapötik dozun yaklaşık 2-3 katıdır. Sıçanlarda, sitalopram, fertilité, gebelik ve postnatal gelişme üzerinde etki yapmamış ancak yavruların doğum ağırlığında azalma görülmüştür. Sitalopram ve metabolitleri, maternal plazma düzeyinin 10-15 katı daha fazla fetal konsantrasyonlara erişir. Hamileler ve emzirme dönemindeki annelere ilişkin klinik deneyim sınırlıdır.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel :

Sitalopramın mutajenik veya karsinojenik etki potansiyeli yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat,
Mikrokristalin selüloz,
Kroskarmeloz sodyum,
Magnezyum stearat
Hidroksietil selüloz,
Makrogol 8000,
Titanyum dioksit (E171).

6.2. Geçimsizlikler Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü 24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, Al/PVC/PVDC blisterde 28 film tablet.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Apotex İlaç Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Poligon Cad. No:8
Buyaka 2 Sitesi C Blok Kat:5 Ümraniye / İstanbul

Tel : 0 216 999 18 10

Faks: 0 216 999 18 23

8. RUHSAT NUMARASI

133/71

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 01.08.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ