

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Циталон 20 mg филм-обложени таблети

Циталон 30 mg филм-обложени таблети

Циталон 40 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Циталон 20 mg филм-обложени таблети

1 филм-обложена таблета содржи 20 mg циталопрам во форма на циталопрам хидробромид.

Циталон 30 mg филм-обложени таблети

1 филм-обложена таблета содржи 30 mg циталопрам во форма на циталопрам хидробромид.

Циталон 40 mg филм-обложени таблети

1 филм-обложена таблета содржи 40 mg циталопрам во форма на циталопрам хидробромид.

Помошни состојки:

Циталон 20 mg филм-обложени таблети

1 филм-обложена таблета содржи 23 mg лактоза монохидрат.

Циталон 30 mg филм-обложени таблети

1 филм-обложена таблета содржи 34,5 mg лактоза монохидрат.

Циталон 40 mg филм-обложени таблети

1 филм-обложена таблета содржи 46 mg лактоза монохидрат.

Останатите помошни состојки се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети

Циталон 20 mg филм-обложени таблети

Бели, долгонавести, биконвексни филм-обложени таблети со разделна црта на едната и втиснат знак С 20 на другата страна

Циталон 30 mg филм-обложени таблети



Бели, долгонавести, биконвексни филм-обложени таблети со разделна црта на едната и втиснат знак С 30 на другата страна.

Циталон 40 мг филм-обложени таблети

Бели, долгонавести, биконвексни филм-обложени таблети со разделна црта на едната и втиснат знак С 40 на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- епизоди на тешка депресија во почетна фаза и одржување од потенцијален релапс / повторување,
- панични пореметувања со или без агорафобија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Возрасни

Лекување на епизоди на тешка депресија

Циталопрам треба да се употребува како поединечна орална доза од 20 мг дневно. Доколку е потребно, дозата може да се зголеми до максимална доза од 40 мг на ден, во зависност од индивидуалниот терапевтски одговор на пациентот. Генерално, подобрувањето на пациентите започнува после една недела, но може да биде забележително втората недела од терапијата.

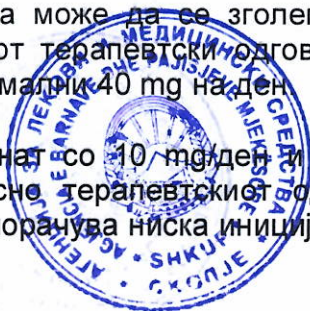
Како и сите антидепресивни лекови, дозирањето треба да се ревидира и да се прилагоди, доколку е неопходно, во рок од 3-4 недели од иницирање на терапијата и согласно на клиничката проценка. Иако можно е зголемување на потенцијалот за несакани дејства при повисоки дози, доколку после неколку недели на препорачаната доза нема соодветен одговор, кај одредени пациенти може да е потребно зголемување на дозата до максимум 40 мг на ден (видете го делот 5.1). Прилагодување на дозата треба да се прави внимателно, индивидуално за секој пациент, со цел одржување на пациентот на најниската ефективна доза.

Пациентите со депресија треба да се третираат најмалку 6 месеци како би се осигурале дека повеќе не ги чувствуваат симптомите на болеста.

Лекување на панични пореметувања

Се препорачува иницијална орална доза од 10 мг еднаш на ден во текот на првата недела; потоа дозата може да се зголеми на 20 мг на ден. Во зависност од индивидуалниот терапевтски одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до максимални 40 мг на ден.

Пациентите треба да започнат со 10 мг дневно дозата постепено да се зголемува за 10 мг согласно терапевтскиот одговор на пациентот до препорачаната доза. Се препорачува ниска иницијална почетна доза со цел



минимизирање на потенцијалот од влошување на паничните симптоми, што најчесто се јавува на почекот на третманот. Иако можно е зголемување на потенцијалот за несакани дејства при повисоки дози, доколку после неколку недели на препорачаната доза нема соодветен одговор, кај одредени пациенти може да е потребно постепено зголемување на дозата до максимум 40 mg на ден (видете го делот 5.1). Прилагодување на дозата треба да се прави внимателно, индивидуално за секој пациент, со цел одржување на пациентот на најниската ефективна доза.

Пациентите со панични пореметувања треба да се третираат одреден период како би се осигурале дека повеќе не ги чувствуваат симптомите на болеста. Овој период може да трае неколку месеци или подолго.

Постари пациенти (> 65 години)

Кај постари пациенти дозата треба да се намали на половина од препорачаната доза, пример 10-20 mg на ден. Препорачаната максимална доза за постари лица е 20 mg на ден.

Слаби метаболизатори во однос на CYP2C19

Кај пациенти за кои е познато дека се слаби метаболизатори во однос на CYP2C19 треба да се започне со доза од 10 mg на ден во тек на првите две недели. Во зависност од индивидуалниот терапевтски одговор дозата може да се зголеми до максимум 20 mg на ден (видете го делот 5.2).

Деца и адолесценти до 18 години

Циталопрам не треба да се дава кај деца и адолесценти до 18 години (видете го делот 4.4 “Мерки на претпазливост и посебни предупредувања”).

Намалена хепатална функција

Кај пациенти со слабо до умерено хепатално нарушување треба да се започне со доза од 10 mg на ден во тек на првите две недели. Во зависност од индивидуалниот терапевтски одговор, дозата може да се зголеми до максимум 20 mg на ден. Кај пациенти со сериозно редуцирана хепатална функција (видете го делот 5.2) се препорачува претпазливост и внимателно титрирање на дозата.

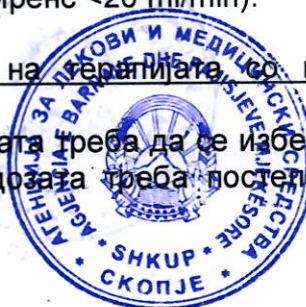
Намалена ренална функција

Кај пациенти со слаба до умерена бубрежна дисфункција не е потребно прилагодување на дозата.

Не постојат достапни податоци за случаи на сериозна ренална инсуфициенција (креатинин клиренс <20 ml/min).

Симптоми при прекинување на терапијата со циталопрам (“withdrawal symptoms”)

Нагло прекинување на терапијата треба да се избегнува. Кога се прекинува лекувањето со циталопрам, дозата треба постепено да се намалува во



период од најмалку една до две недели, за да се намали ризикот од појава на реакции при повлекување на лекот (видете ги деловите 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања и 4.8 Несакани дејства). Доколку, откако ќе се намали дозата или се прекине лекувањето се појават неподносливи симптоми, потребно е да се земе предвид можноста за продолжување на терапијата со дозата која била претходно пропишана. Последователно, лекарот може да продолжи со намалување на дозата, меѓутоа постепено.

Начин на администрација

Циталопрам таблетите се администрираат како единечна дневна доза. Циталопрам таблетите може да се земаат во било кое време од денот независно од земањето на храна.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на циталопрам или на било која од помошните состојки на лекот (видете го делот 6.1).

MAOIs (моноамино оксидаза инхибитори).

Забележани се некои случаи со карактеристики кои наликуваат на серотонински синдром.

Циталопрам не треба да се дава на пациенти кои истовремено примаат MAO инхибитори, вклучувајќи селегилин, во дневни дози поголеми од 10 mg/ден.

Циталопрам не треба да се дава најмалку 14 дена после прекинувањето на терапијата со иререверзибилни MAO инхибитори. За реверзибилните MAO инхибитори (RIMA), овој податок е содржан во збирниот извештај за особините на реверзибилниот MAO инхибитор.

Лекувањето со MAO инхибитори може да започне најмалку 7 дена после прекилот на терапијата со циталопрам (видете го делот 4.5 “Интеракции со други лекови или други форми на интеракција”).

Циталопрам е контраиндициран во комбинација со линезолид освен ако постојат услови за внимателно набљудување и контрола на крвниот притисок (видете го делот 4.5 “Интеракции со други лекови или други форми на интеракција”).

Циталопрам е контраиндициран кај пациенти со познат продолжен QT-интервал или конгенитален синдром на продолжен QT-интервал.

Циталопрам е контраиндициран да се зема истовремено со други лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот (видете го делот 4.5).



4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Употреба кај деца и адолесценти до 18 години

Циталопрам не треба да се користи за лекување на деца и адолесценти до 18 години. Нарушеното однесување поврзано со суицидални идеи и обиди за самоубиство, непријателско расположение (предоминантна агресивност, спротивставено однесување и гнев) биле многу почесто забележани во клиничките студии кај деца и адолесценти лекувани со антидепресиви во споредба со оние лекувани со плацебо. Доколку лекарот врз основа на клиничката потреба, процени дека е потребно кај вакви пациенти да се воведат терапија со антидепресиви, пациентот треба внимателно да се следи поради појава на суицидални симптоми.

Освен тоа, не постои долгорочна сигурност на овие лекови дадени кај деца во однос на растот, созревањето, когнитивниот развој и однесувањето.

Постари пациенти

Претпазливост е потребна при третман кај постари пациенти (видете го делот 4.2).

Намалена хепатална и ренална функција

Претпазливост е потребна при третман на пациенти со намалена ренална и хепатална функција (видете го делот 4.2).

Реакции на парадоксална анксиозност

Кај некои пациенти со панични пореметувања можат да се појават симптоми на зголемена анксиозност на почетокот од лекувањето со антидепресивни лекови. Оваа парадоксална реакција обично се повлекува во тек на првите две недели од почетокот на третманот. За да се намали веројатноста од парадоксална анксиозност, се препорачува ниска почетна доза (видете го делот 4.2 "Дозирање и начин на употреба").

Хипонатремија

Хипонатремија, најверојатно поради синдром на несоодветна секреција на антидиуретичен хормон (SIADH), е забележана како ретко несакано дејство при употреба на SSRIs (селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин, од англ. selective serotonin reuptake inhibitors) и воглавно е реверзибилна после прекинот на терапијата. Ризикот е поголем кај постарите женски пациенти.

Самоубиство/самоубиствени мисли

Депресијата е асоцирана со зголемен ризик од размислување за самоубиство, самоповредување и самоубиство (односно настани поврзани со обиди за самоубиство). Ваквиот ризик постои, се додека не се постигне забележителна ремисија. Поради можноста да не дојде до подобрување во првите недели од лекувањето или подоцна, пациентите во овој период мора



внимателно да се следат се додека не се постигне подобрување. Според општото клиничко искуство познато е дека ризикот од самоубиство може да се зголеми во раните фази од подобрувањето на состојбата.

Други психијатриски состојби проследени со поголеми депресивни нарушувања, за кои се пропишува циталопрам, можат исто така да бидат поврзани со зголемен ризик од самоубиствени обиди. Истите мерки на претпазливост кои се превземаат при лекување на пациенти со изразени депресивни нарушувања би требало да се применуваат и при лекување на пациенти со други психијатриски нарушувања.

Познато е дека кај пациентите кои имале обиди за самоубиство во анамнезата и кај кои значително се изразени идеите за самоубиство пред да се започне со лекување, постои поголем ризик од помисла на самоубиство или обиди за самоубиство и поради тоа тие треба внимателно да се следат додека трае лекувањето.

Мета-анализата на плацебо контролирани клинички испитувања на антидепресивни лекови кај возрасни пациенти со психијатриски нарушувања покажала зголемен ризик од самоубиствено однесување при употреба на антидепресиви во споредба со плацебо кај пациенти помлади од 25 години.

Потребно е внимателно следење на пациентите, особено на оние со висок ризик, на почетокот на терапијата и при промена на дозата. Пациентите (како и лицата кои се грижат за нив) треба да се предупредат дека постои можност да се појави било какво клиничко влошување, самоубиствено однесување или мисли и невообичаени промени во однесувањето и веднаш да побараат медицинска помош доколку ги забележат симптомите.

Акатизија/психомоторен немир

Употребата на SSRIs/SNRIs (селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин и норадреналин, од англ. selective serotonin noradrenalin reuptake inhibitors) е поврзана со појава на акатизија, која се карактеризира со субјективно чувство на нелагодност или вознемиреност и потреба за движење која често е придружена со неспособност за седење и мирување. Ова е веројатно да се случи во текот на првите недели од лекувањето. Кај пациенти кај кои се појавуваат овие симптоми, зголемувањето на дозата може да биде штетно.

Манија

Кај пациенти со манично депресивни заболувања, доколку пациентот влегува во манична фаза, употребата на циталопрам треба да се прекине.

Епилептични напади

Епилептичните напади претставуваат потенцијален ризик при употреба на антидепресивни лекови. Употребата на циталопрам мора веднаш да се прекине доколку кај пациентот се јават напади. Циталопрам не смее да се



дава кај пациенти со нестабилна епилепсија, а пациентите со контролирана епилепсија мора внимателно да се следат. Циталопрам мора да се прекине ако постои зголемена зачестеност на нападите.

Дијабетес

Кај пациенти со дијабетес, лекувањето со SSRIs (селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин) може да влијае врз гликемијата во крвта. Доколку е потребно, треба да се прилагоди дозата на инсулин и/или пероралните хипогликемици.

Серотонински синдром

Во ретки случаи, регистриран е серотонински синдром за време на лекувањето со SSRIs. Комбинацијата од симптоми како што се вознемиреност, тремор, миоклонија и хипертермија може да укаже на развој на серотонински синдром (видете го делот 4.5). Во ваков случај, лекувањето со циталопрам мора веднаш да се прекине и да се започне со симптоматска терапија.

Серотонинергични лекови

Циталопрам не смее да се дава истовремено со лекови кои имаат серотонинергично дејство како што се суматриптан или други триптани, трамадол, окситриптан и триптофан.

Хеморагија

Постојат извештаи за продолжено време на крвавење и/или невообичаени крвавења при употреба на селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин, како што се ехимоза, гинеколошки хеморагии, гастроинтестинални крвавења и други крвавења од кожата или слузокожата (видете го делот 4.8 "Несакани дејства"). SSRIs/SNRIs можат да го зголемат ризикот од постпартална хеморагија (видете дел 4.6 и 4.8). Потребна е претпазливост кај пациенти лекувани со SSRIs, особено ако истовремено земаат лекови кои влијаат врз тромбоцитната функција или врз ризикот од крвавења, како и кај пациенти со нарушување на крвавењето во анамнезата (видете го делот 4.5 "Интеракции со други лекови или други форми на интеракција").

ЕСТ (електроконвулзивна терапија)

Постои незначително клиничко искуство во однос на истовремената употреба на SSRIs и електроконвулзивна терапија, па поради тоа се советува претпазливост.

Реверзибилни, селективни MAO-A инхибитори

За информации при истовремен третман со неселективни иреверзибилни MAO-инхибитори видете го делот 4.6.

Hypericum perforatum (кантарион)



Несаканите дејства може да бидат зачестени при истовремена употреба на циталопрам и хербални препарати кои содржат кантарион (*Hypericum perforatum*). Поради тоа, не треба истовремено да се земаат циталопрам и препарати кои содржат кантарион (видете го делот 4.5 “Интеракции со други лекови или други форми на интеракција”).

Симптоми при прекинување на терапијата со SSRIs (селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин)

Симптомите при прекинување на терапијата со SSRIs се вообичаени, особено ако прекинувањето е нагло (видете го делот 4.8 “Несакани дејства”). Во клинички студии со циталопрам за превенција на рекуренција, несакани дејства после прекин на активен третман се забележани кај 40% од пациентите наспроти 20% од пациентите кои продолжиле на циталопрам.

Ризикот од симптоми при прекинување на терапијата може да зависи од неколку фактори, вклучително и периодот на лекување, тераписката доза и брзината со која се намалува дозата. Најчесто пријавувани реакции се: вртоглавица, сензорни нарушувања (вклучувајќи парестезија), проблеми со спиењето (вклучувајќи несоница и интензивно сонување), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор, конфузија, потење, главоболка, дијареја, палпитации, емоционална нестабилност, иритабилност и визуелни нарушувања. Генерално, овие симптоми се слаби до умерени, но сепак кај одредени пациенти тие можат да бидат и поинтензивно изразени. Обично се појавуваат во текот на првите неколку дена после прекилот на лекувањето, а многу ретко ваквите симптоми се пријавувани кај пациенти кои ненамерно заборавиле да ја земат дозата. Овие симптоми најчесто се ограничени и се повлекуваат во тек на 2 недели, иако кај некои пациенти тоа може и да се пролонгира (2 до 3 месеци па и повеќе). Затоа се препорачува, дозата на циталопрам при прекин на лекувањето постепено да се намалува, во период од неколку недели или месеци, во согласност со потребите на пациентот (видете го делот “Симптоми при прекинување на терапијата со циталопрам“ во делот 4.2 “Дозирање и начин на употреба”).

Сексуална дисфункција

Селективните инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRIs/SNRIs) можат да предизвикаат симптоми на сексуална дисфункција (видете го делот 4.8). Пријавени се случаи на долготрајна сексуална дисфункција, каде што симптомите продолжиле и по прекилот на терапијата со SSRIs/SNRIs.

Психози

Симптомите на психичката болест можат да бидат потенцирани во текот на лекувањето на душевно болни пациенти со депресивни епизоди.

Пролонгирање на QT интервал



Доказано е дека циталопрам предизвикува дозно-зависно продолжување на QT-интервалот. За време на пост-маркетиншкиот период пријавени се случаи на продолжување на QT-интервалот и вентрикуларна аритмија, вклучително и torsade de pointes, особено кај пациенти од женски пол, со хипокалемија или со претходно постоечки продолжен QT-интервал или други срцеви заболувања (видете ги деловите 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Претпазливост е потребна кај пациенти со значајна брадикардија, или кај пациенти со неодамнешен акутен срцев инфаркт или некомпензирана срцева слабост.

Електролитните нарушувања како што се хипокалемија и хипомагнезимија го зголемуваат ризикот за малигна аритмија и треба да се корегираат пред да се започне лекувањето со циталопрам.

Доколку се третираат пациенти со стабилна срцева болест, потребно е да се направи ЕКГ пред да се започне лекувањето со циталопрам.

Во случај на предозирање или состојба на променет метаболизам со зголемени вредности, на пр. хепатално нарушување, се советува да се направи ЕКГ.

Доколку за време на лекувањето со циталопрам се јават знаци на срцева аритмија, лекувањето треба да се прекине и да се направи ЕКГ.

Глауком со затворен агол

Селективните инхибитори на повторно превземање на серотонин, вклучувајќи го и циталопрам, може да имаат ефект врз големината на зеницата резултирајќи со мидријаза. Овој мидријатичен ефект има потенцијал да го стесни аголот на окото, што резултира со зголемен очен притисок и глауком со затворен агол, особено кај некои предодредени пациенти. Кај овие пациенти, како и кај пациентите со глауком во анамнезата, циталопрам треба да се користи внимателно.

Важни информации за некои помошни состојки на лекот

Циталон филм-обложените таблети содржат лактоза. Пациенти со наследна интолерантност на галактоза, Lapp-лактаза дефицит или глукозо-галактозна малапсорбција не смеат да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Фармакодинамски интеракции

На фармакодинамско ниво биле забележани случаи на серотонински синдром при употреба на циталопрам, моклобемид и буспирон.

Контраиндицирани комбинации

MAO-инхибитори



Истовремена употреба на циталопрам и MAO-инхибитори може да доведе до појава на сериозни несакани дејства, вклучувајќи и серотонински синдром (видете го делот 4.3 “Контраиндикации”).

Случаи на сериозни, а понекогаш и фатални реакции се забележани кај пациенти лекувани со SSRIs во комбинација со MAO инхибитори, вклучувајќи ги и иререверзибилниот MAO инхибитор селегилин и реверзибилниот MAO инхибитор линезолид и моклобемид, како и кај пациенти кои од неодамна ја прекинале терапијата со SSRIs и започнале терапија со MAO инхибитор.

Во некои случаи забележани се симптоми кои потсетуваат на серотонински синдром. Симптоми на интеракција на активната супстанција со MAO инхибитор вклучуваат: агитација, хипертермија, тремор, миоклонус.

Пролонгирање на QT-интервалот

Не се изведени фармакокинетски и фармакодинамски студии помеѓу циталопрам и други лекови кои го продолжуваат QT-интервалот. Не може да се исклучи можноста од појава на адитивен ефект на циталопрам и овие лекови. Поради тоа, истовремената употреба на циталопрам и други лекови кои го продолжуваат QT-интервалот, како што се класа IA и класа III антиаритмици, антипсихотици (пр. фенотиазински деривати, пимозид, халоперидол), трициклични антидепресиви, одредени антимикуробни агенси (пр. спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, анти-маларици особено халофантрин), одредени антихистаминици (астемизол, мизоластин) итн, се контраиндицирани.

Пимозид

Истовремената употреба на еднократна доза на пимозид 2 mg кај здрави лица - волонтери кои се лекуваат со рацемичен циталопрам 40 mg на ден во период од 11 дена, предизвикала зголемување на AUC и C_{max} на пимозид, иако не конзистентно во текот на испитувањето. Истовремената употреба на пимозид и циталопрам довела до умерено зголемување во QTc интервалот за приближно 10 msec. Поради интеракцијата забележана при употреба на помали дози на пимозид, истовремената употреба на циталопрам и пимозид е контраиндицирана.

Комбинации кај кои е потребна претпазливост

Селегилин (селективен MAO-B инхибитор)

Испитувањата за фармакокинетските/фармакодинамските интеракции при истовремена употреба на циталопрам (20 mg на ден) и селегилин (10 mg на ден) - селективен MAO-B инхибитор, не покажале клинички значајни интеракции. Истовремена употреба на циталопрам и селегилин (во дози над 10 mg на ден) е контраиндицирана.

Серотонинергични лекови

Литиум и триптофан

Фармакодинамски интеракции при истовремена употреба на литиум и циталопрам не биле забележани. Сепак, постојат извештаи за зголемен



серотонинергичен ефект кога SSRIs биле истовремено давани со литиум или триптофан. Потребна е претпазливост при истовремено лекување со циталопрам и овие лекови. Нивото на литиум во серумот треба да се следи рутински.

Истовремената употреба со серотонинергични лекови (на пр. трамадол, суматриптан) може да доведе до потенцирање на 5-HT поврзаните ефекти на овие лекови.

Се додека нема нови достапни податоци, истовремената употреба на циталопрам и 5-HT агонисти како што се суматриптан и други триптани, не се препорачува (видете го делот 4.4 “Мерки на претпазливост и посебни предупредувања”).

Кантарион

При истовремена употреба на SSRIs и хербални препарати кои содржат кантарион (*Hypericum perforatum*) може да се појават динамски интеракции, кои резултираат со зголемување на несаканите дејства (видете го делот 4.4. “Мерки на претпазливост и посебни предупредувања”). Испитувања за фармакокинетски интеракции не се извршени.

Хеморагија

Се советува претпазливост кај пациенти кои истовремено се лекуваат со антикоагуланти, со лекови кои влијаат врз тромбоцитната функција како што се нестероидни антиревматици, ацетилсалицилна киселина, дипиридабол и тиклопидин, или други лекови (на пр. атипични антипсихотици) кои го зголемуваат ризикот од хеморагии (видете го делот 4.4 “Мерки на претпазливост и посебни предупредувања”).

ЕСТ (електроконвулзивна терапија)

Не постојат клинички испитувања кои го утврдуваат ризикот или користа од комбинирана употреба на електроконвулзивна терапија (ЕСТ) и циталопрам (видете го делот 4.4. “Мерки на претпазливост и посебни предупредувања”).

Алкохол

Не се манифестирани фармакодинамски и фармакокинетски интеракции помеѓу циталопрам и алкохол. Сепак, не се препорачува истовремена употреба на алкохол и циталопрам.

Лекови кои предизвикуваат хипокалемија/хипомагнезија

Внимателност е потребна при истовремена употреба на циталопрам со други лекови кои предизвикуваат хипокалемија/хипомагнезија, бидејќи го зголемуваат ризикот од малигни аритмии.

Лекови кои го намалуваат прагот на епилептични напади

SSRIs може да го намалат прагот на епилептични напади. Внимателност е потребна при истовремена употреба на лекови кои можат да го намалат прагот на епилептични напади (на пр. антидепресиви – SSRIs,



неуролептици - тиоксантени и бутирофенони, мефлокин, бупропион и трамадол).

Фармакокинетски интеракции

Биотрансформацијата на циталопрам до деметилциталопрам се врши преку CYP2C19 (приближно 38%), CYP3A4 (приближно 31%) и CYP2D6 (приближно 31%) изоензимите на цитохром P450 системот. Фактот дека циталопрам се метаболизира со повеќе CYP изоензими значи дека инхибицијата на неговата биотрансформација е помалку веројатна бидејќи инхибицијата на еден ензим може да се компензира со друг. Затоа, мала е веројатноста за појава на фармакокинетски интеракции при истовремена употреба на циталопрам со други лекови.

Храна

Не постојат податоци за влијанието на храната врз апсорпцијата и другите фармакокинетски својства на циталопрамот.

Влијание на другите лекови врз фармакокинетиката на циталопрам

Истовремената употреба со кетоназол (моќен CYP3A4 инхибитор) нема влијание врз фармакокинетските својства на циталопрам.

Испитувањата за фармакокинетски интеракции на литиум и циталопрам не покажале никакви фармакокинетски интеракции (видете исто така и подолу).

Циметидин

Циметидин (потентен CYP2D6, 3A4, 1A2 инхибитор), предизвикува умерено зголемување на просечното steady-state плазматско ниво на циталопрам. Поради тоа, потребна е претпазливост доколку циталопрам и циметидин се даваат истовремено. Може да е потребно прилагодување на дозата.

Истовремената употреба на есциталопрам (активен енантиомер на циталопрам) со омепразол 30 mg еднаш на ден (CYP2C19 инхибитор), резултирала со умерено (приближно 50%) зголемување на плазматските концентрации на есциталопрам.

Затоа, потребна е претпазливост кога циталопрам се употребува истовремено со CYP2C19 инхибитори (на пр. омепразол, есомепразол, флуконазол, флувоксамин, лансопризол, тиклопидин) или циметидин. Намалување на дозата на циталопрам може да се базира на мониторинг на несаканите дејства при истовремен третман (видете го делот 4.4).

Метопролол

Есциталопрам (активниот енантиомер на циталопрам) е инхибитор на ензимот CYP2D6. Се препорачува внимателност кога циталопрам се дава истовремено со лекови кои главно се метаболизираат преку овој ензим и кои имаат тесен терапевтски индекс (на пр. флекаинид, пропafenон и метопролол - кога се користи при срцева слабост), или некои лекови кои делуваат врз CNS, а главно се метаболизираат со CYP2D6 (на пр.



антидепресиви како што се дезипрамин, кломипрамин и нортриптилин или антипсихотици како што се рисперидон, тиоридазин и халоперидол). Може да биде потребно прилагодување на дозата. Истовремена употреба со метопролол резултирала со двојно зголемување на плазматското ниво на метопролол, но не покажала статистички сигнификантно зголемување на дејството на метопролол врз крвниот притисок и срцевиот ритам.

Дејство на циталопрам врз други лекови

Фармакокинетско/фармакодинамско испитување на интеракции кај здрави доброволци при истовремена употреба на циталопрам и метопролол (CYP2D6 субстрат) покажало двојно зголемување на плазматското ниво на метопролол, но без статистички сигнификантно зголемување на дејството на метопролол врз крвниот притисок и срцевиот ритам.

Циталопрам и деметилциталопрам се занемарливи инхибитори на CYP2C9, CYP2E1 и CYP3A4 и само слаби инхибитори на CYP1A2, CYP2C19 и CYP2D6 споредено со други SSRIs познати како значајни инхибитори.

Левомепромазин, дигоксин, карбамазепин

Интеракции при истовремена употреба на циталопрам со CYP1A2 субстрати (клозапин и теофилин), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (имипрамин и мефенитоин), CYP2D6 (спартеин, имипрамин, амитриптин, рисперидон) и CYP3A4 (варфарин, карбамазепин и неговиот метаболит карбамазепин епоксид) и триазолам), не биле забележани и/или биле забележани многу мали клинички незначајни промени.

Не биле забележани фармакокинетски интеракции помеѓу циталопрам и левомепромазин или дигоксин (што индицира дека циталопрам ниту го индуцира, ниту го инхибира P-гликопротеинот).

Дезипрамин, имипрамин

Во фармакокинетска студија не се потврдило дејство ниту врз плазматското ниво на циталопрам, ниту врз плазматското ниво на имипрамин, иако плазматското ниво на дезипрамин, главниот метаболит на имипрамин, било зголемено. Кога дезипраминот бил комбиниран со циталопрам, било забележано зголемување на концентрацијата на дезипрамин во плазмата. Може да биде неопходно намалување на дозата на дезипрамин.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Бременост

При употреба на циталопрам кај трудници (користени се податоци од повеќе од 2500 трудници) не била забележана никаква малформативна фето/неонатална токсичност. Циталопрамот може да се користи во тек на бременост само доколку е навистина неопходно и после внимателна проценка на односот ризик/корист.



Новороденчињата треба да се следат доколку мајката продолжила да го употребува циталопрам и во доцните стадиуми од бременоста, а особено во третото тромесечие. Додека трае бременоста, потребно е да се избегнува нагло прекинување на терапијата.

Кај новороденчиња, чии мајки употребувале SSRIs/SNRIs во доцните фази од бременоста, може да се појават следните симптоми: респираторна болка, цијаноза, апнеа, напади (грчеви), нестабилна телесна температура, проблеми со исхраната, повраќање, хипогликемија, хипертонија, хипотонија, хиперрефлексија, тремор, напнатост, иритација, летаргија, постојано плачење, сомноленција и потешкотии во спиењето. Овие симптоми можат да бидат предизвикани од серотонинергичните дејства или симптомите при прекинување на терапијата. Во поголемиот број случаи компликациите се јавуваат веднаш или набрзо (< 24 часа) после породувањето.

Епидемиолошките податоци укажуваат дека употребата на SSRIs во тек на бременост, особено во доцна бременост, може да го зголеми ризикот од перзистентна пулмонарна хипертензија кај новороденчето (PPHN). Забележаниот ризик бил приближно 5 случаи на 1000 бремености. Во општата популација се појавиле 1 до 2 случаи на PPHN на 1000 бремености.

Опсервационите податоци укажуваат на зголемен ризик (помалку од 2 пати) за постпартална хеморагија по изложување на SSRI/SNRI во текот на последниот месец пред раѓањето (видете дел 4.4 и 4.8).

Доење

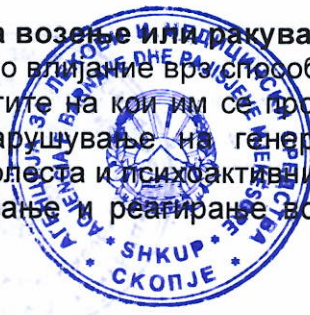
Циталопрам се излучува во мајчиното млеко. Проценето е дека доенчето би примило околу 5% од дневната доза на мајката одредена според нејзината телесна тежина (во mg/kg). Воопшто не се забележани или се забележани многу мали реакции кај доенчињата. Сепак, постоечките информации не се доволни за проверка на ризикот на циталопрамот кај оваа возрасна група. Внимателност е потребна при употреба на циталопрам кај доилки. Доколку третманот е неопходен, треба да се размисли за прекин на доењето.

Плодност

Податоците добиени од испитувања врз животни покажале дека циталопрам може да влијае врз квалитетот на спермата (видете го делот 5.3). Извештаите од човечки случаи со SSRIs покажале дека овој ефект е реверзибилен. Ефекти врз плодноста кај луѓе сè уште не се забележани.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Циталопрам има слабо до умерено влијание врз способноста за возење или ракување со машини. Кај пациентите на кои им се пропишани психотропни лекови може да се очекува нарушување на генералното внимание и концентрација како резултат на болеста и психоактивните лекови може да ја нарушат способноста за расудување и реагирање во критични ситуации.



Пациентите треба да бидат информирани и предупредени за овие дејства, затоа што тие може да влијаат врз нивната способност за возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои биле забележани за време на лекувањето со циталопрам, се главно благи и минливи. Тие се појавуваат првенствено за време на првата или втората недела од лекувањето и обично се повлекуваат со подобрување на состојбата.

Несаканите дејства се дадени на MedDRA Preferred Term Level.

Дозна зависност е забележана за следните несакани дејства: зголемено потење, сува уста, несоница, поспаност, дијареја, гадење и замор.

Наведени се несаканите дејства поврзани со употреба на SSRIs и/или циталопрам забележани кај $\geq 1\%$ од пациентите во двојно-слепи плацебо контролирани испитувања или во пост-маркетиншкиот период. Зачестеноста се дефинира како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100, < 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), ретки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), многу ретки ($< 1/10\ 000$), непозната честота (процентот не може да се одреди од расположливите податоци).

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Непозната честота: тромбоцитопенија.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Непозната честота: анафилактична реакција, хиперсензитивност.

Нарушувања на ендокриниот систем

Непозната честота: несоодветна секреција на ADH.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Чести: намален апетит, губење на телесна тежина.

Помалку чести: зголемена телесна тежина, зголемен апетит.

Ретки: хипонатремија.

Непозната честота: хипокалемија.

Психијатриски нарушувања

Многу чести: проблеми со спиењето.

Чести: агитација, намалено либидо, анксиозност, нервоза, конфузија, абнормален оргазам (кај жени), абнормални соничта, апатија.

Помалку чести: агресија, деперсонализација, халуцинација, манија, зголемено либидо.

Непозната честота: панични напади, бруксизам, немир, самоубиствени мисли, самоубиствено однесување

Нарушувања на нервиот систем



Многу чести: летаргија, несоница, главоболка.

Чести: тремор, парестезија, вртоглавица, нарушено внимание, мигрена, амнезија.

Помалку чести: синкопа.

Ретки: напади (grand mal напади), дискинезија, нарушувања во осетот за вкус.

Непозната честота: грчеви, екстрапирамедални нарушувања, серотонински синдром, акатизија (видете го делот 4.4), нарушено движење.

Нарушувања на очите

Помалку чести: мидријаза (која може да води до акутен глауком со тесен агол) (видете го делот 4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Непозната честота: визуелни нарушувања.

Нарушувања на увото и ушниот лабиринт

Чести: тинитус.

Срцеви нарушувања

Чести: палпитации.

Помалку чести: брадикардија, тахикардија.

Непозната честота: вентрикуларна аритмија вклучувајќи и torsade de pointes, пролонгирање на QT- интервалот на ЕКГ.

Васкуларни нарушувања

Ретки: хеморагија.

Непозната честота: ортостатска хипотензија.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Чести: зевање, ринитис.

Ретки: кашлица.

Непозната честота: епистакса (крвавење од носот).

Гастроинтестинални нарушувања

Многу чести: сува уста, гадење.

Чести: дијареја, повраќање, запек, диспепсија, абдоминална болка, подуеност, хиперсекреција на плунка.

Непозната честота: гастроинтестинална хеморагија (вклучувајќи и ректална хеморагија).

Хепатобилијарни нарушувања

Ретки: хепатитис.

Непозната честота: променети резултати на црниот дроб.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Многу чести: зголемено потење.

Чести: пруритус.



Помалку чести: уртикарија, алопеција, исип, пурпура, фотосензитивност.
Непозната честота: ехимози, ангиоедем.

Мускулноскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното и коскено то ткиво

Чести: мијалгија, артралгија.

Ренални и уринарни нарушувања

Помалку чести: ретенција на урина.

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

Чести: импотенција, нарушување на ејакулацијата, неспособност за ејакулација.

Помалку чести: кај жени - менорагија.

Непозната честота: кај жени - метрорагија, постпартална хеморагија², кај мажи – приапизам, галактореја.

Општи нарушувања и состојба на местото на администрација

Многу чести: астенија.

Чести: замор.

Помалку чести: едем.

Ретки: пирексија, омалаксаност.

Број на пациенти: циталопрам/плацебо=1346/545.

¹ Случаи на самоубиствени мисли и самоубиствено однесување биле забележани за време на терапијата со циталопрам или набргу по прекинување на лекувањето (видете го делот 4.4).

² Овој несакан настан е пријавен при примена на лекови од терапевтската класа SSRIs/SNRIs (видете дел 4.4 и 4.6).

Фрактури на коските

Епидемиолошките студии спроведени генерално кај 50 годишни пациенти и постари, покажале зголемен ризик од фрактури кај пациентите кои примаат SSRIs и трициклични антидепресиви. Механизмот на дејство кој доведува до овој ризик е сè уште непознат.

Случаи на пролонгирање на QT интервалот и вентрикуларна аритмија, вклучувајќи torsades de pointes, биле забележани за време на пост-маркетиншкиот период, првенствено кај пациенти од женски пол, со хипокалемија или со претходно постоечко продолжување на QT интервалот или друго срцево заболување (видете го делот 4.3, 4.4, 4.5, 4.9, 5.1).

Симптоми при прекинување на терапијата со SSRIs

Прекинувањето на употребата на циталопрам (особено доколку е нагло) обично води кон појава на симптоми при прекинување ("withdrawal symptoms"). Најчесто пријавувани реакции се: вртоглавица, сензорни



нарушувања (вклучувајќи парестезија), проблеми со спиењето (вклучувајќи несоница и интензивно сонување), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор, конфузија, потење, главоболка, дијареа, палпитации, емоционална нестабилност, иритабилност и визуелни нарушувања. Генерално, овие симптоми се слаби до умерени и се самоограничувачки, но сепак кај одредени пациенти тие можат да бидат и поинтензивно изразени и/или пролонгирани. Затоа, кога веќе нема да биде потребна терапија со циталопрам, се препорачува дозата постепено да се намалува (видете го делот 4.2 “Дозирање и начин на употреба” и 4.4 “Мерки на претпазливост и посебни предупредувања”).

Пријавување на несаканите дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на односот ризик/корист од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

4.9 Предозирање

Токсичност

Расположливите клинички податоци за предозирање со циталопрам се ограничени и многу случаи вклучуваат предозирање со други лекови/алкохол, иако биле забележани и фатални случаи на предозирање само со употреба на циталопрам. Но сепак, поголемиот број фатални случаи вклучувале предозирање при истовремена употреба со други лекови.

Фаталната доза е непозната. Пациенти преживеале ингестија на повеќе од 2 g циталопрам. Ефектот може да се потенцира со истовремено внесување на алкохол. Потенцијална интеракција е можна со TCA (трициклични антидепресиви), MAO и други SSRIs.

Симптоми

Следниве симптоми биле забележани при предозирање со циталопрам: конвулзија, тахикардија, поспаност, пролонгирање на QT интервалот, кома, повраќање, тремор, хипотензија, кардијален застој, гадење, серотонински синдром, агитација, брадикардија, вртоглавица, bundle branch block, пролонгирање на QRS интервалот, хипертензија, мидријаза, torsade de pointes, вкочанетост, потење, цијаноза, хипервентилација, хиперпирексија и атријална и вентрикуларна аритмија.



ЕКГ промените вклучуваат нодален ритам, продолжен QT интервал и широк QRS комплекс. Пријавени се фатални случаи.

Пријавени биле продолжена брадикардија со сериозна хипотензија и синкопа.

Ретко, во случај на сериозно труење биле пријавени симптоми на “серотонински синдром”. Ова вклучува промена на менталниот статус, невромускулна хиперактивност и автономна нестабилност. Може да се јави хиперпирексија и зголемување на нивото на серумската креатин киназа. Рабдомиолизата е ретка.

Третман на предозираност

Специфичен антидот за циталопрам не постои.

Лекувањето треба да биде симптоматско и супортивно и вклучува одржување на дишните патишта и мониторирање на ЕКГ и виталните знаци до стабилизирање.

Можна е и употреба на активен јаглен кај возрасни и деца кои ингестирале повеќе од 5 mg/kg телесна тежина за време од 1 час. Се покажало дека активен јаглен даден половина час после ингестија на циталопрам ја редуцира апсорпцијата на циталопрам за 50%.

Осмотски активен лаксатив (како што е натриум сулфат) и гастрична лаважа може да биде потребно. Доколку свеста на пациентот е нарушена, треба да се врши интубација.

Доколку ковулзиите се фреквентни или продолжени треба да контролираат со интавенски диазепам.

Мониторинг на ЕКГ-то се советува во случај на предозирање кај пациенти со конгестивна срцева слабост/брадиаритмија, кај пациенти кои истовремено земаат други лекови кои го продолжуваат QT интервалот, или кај пациенти со променет метаболизам, пр. црнодробно нарушување.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамија

Фармакотерапевтска група: антидепресиви, селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин.

АТС код: N06A B04

Механизам на дејство

Биохемиските студии и студиите на однесување покажале дека циталопрам е потентен инхибитор на превземање на серотонин (5-HT). Толеранцијата на инхибиција на превземање на 5-HT не е индуциран од долготраен третман со циталопрам.

Циталопрам е високо селективен инхибитор на повторно превземање на серотонин (SSRIs) без или минимален ефект на норадреналин (NA), допамин (DA) и внес на гама аминокбутерна киселина (GABA).



Спротивно од многу трициклични антидепресиви и некои од најновите SSRIs, циталопрамот не покажува или покажува мал афинитет за серија рецептори вклучувајќи 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ и D₂ рецептори, α₁-, α₂-, β-адренорецептори, хистамин H₁, мускарински холинергични, бензодиазепински и опиодни рецептори. Серијата на функционални *in vitro* тестови кај изолирани органи како и функционални *in vivo* тестови покажале недостаток на рецепторниот афинитет. Ова отсуство на рецепторен афинитет може да објасни зошто циталопрамот дава само некои од несаканите дејства како што се сува уста, мочен меур и нарушување во цревата, заматен вид, седација, кардиотоксичност и ортостатска хипотензија.

Главните метаболити на циталопрамот се исто така селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин, Иако нивната потенција и селективност се пониски од оние на циталопрамот. Сепак, селективноста на метаболитите е повисока од онаа на многу од поновите SSRIs. Метаболитите не влијаат на општиот антидепресивен ефект.

Фармакодинамски ефекти

Супресија на REM фазата се смета како предзнак за антидепресивна активност. Како и трицикличните антидепресиви, другите SSRIs и MAO инхибитори, циталопрамот ја супресира REM фазата и го зголемува длабокото slow-wave спиење.

Иако циталопрамот не се врзува за опиоидните рецептори, го потенцира анти-ноцицептивниот ефект на најчесто употребуваните опиоидни аналгетици. Забележано било потенцирање на d-амфетамин индуцираната хиперактивност после администрација на циталопрамот.

Кај луѓе, циталопрамот не ги нарушува когнитивните (интелектуални функции) и психомоторните способности и нема или има минимални седативни особини, сам или во комбинација со алкохол.

Циталопрамот не го намалил протокот на плунка во студија со еднократна доза кај здрави волонтери и во ниту една студија кај здрави волонтери не покажал значајно влијание врз кардиоваскуларните параметри. Циталопрамот нема ефект врз серумското ниво на пролактин и хормонот за раст.

Во двојно-слепа, плацебо-контролирана ЕКГ студија кај здрави волонтери, промената од основното ниво во QTc (Федерича корекција) било 7,5 (90%CI 5,9-9,1) msec со доза од 20mg/ден и 16,7 (90%CI 15,0-18,4) msec со доза од 60 mg/ден (видете ги деловите 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

5.2 Фармакокинетски својства

Општи карактеристики на активната состојка

Апсорпција

Апсорпцијата е скоро комплетна и не зависи од внесувањето на храна (T_{\max} просечна/средна 3,8 часа). Пероралната биорасположливост изнесува приближно 80%.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција (V_d) изнесува 12,3 l/kg. Врзувањето за плазматските протеини на циталопрам и неговите метаболити е помалку од 80%.

Биотрансформација

Циталопрам се метаболизира до активен деметилциталопрам, дидеметилциталопрам, циталопрам-N-оксид и неактивен деаминиран дериват на пропионската киселина. Активните деметилциталопрам, дидеметилциталопрам и циталопрам-N-оксид се селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин, иако нешто послаби од основната состојка.

Предоминантна компонента во плазмата е непроменетиот циталопрам.

Елиминација

Плазматскиот полуживот ($T_{1/2\beta}$) изнесува приближно 1,5 ден после системска примена, плазма клиренсот изнесува приближно 0,33 l/min; после перорална примена изнесува приближно 0,41 l/min. Циталопрамот претежно се елиминира преку црниот дроб (85%), но делумно и преку бубрезите (15%). 12% од земената доза на циталопрам се елиминира непроменета со урината. Хепаталниот (резидуален) клиренс изнесува приближно 0,35 l/min, а реналниот клиренс 0,068 l/min.

Кинетиката е линеарна. Концентрациите на стабилна состојба се постигнуваат после 1-2 недели. При доза од 40 mg на ден, се постигнува просечна плазма концентрација од околу 250 pmol/l (100-500 pmol/l). Не постои јасен сооднос помеѓу плазматските концентрации на циталопрам и терапевтскиот ефект или несаканите дејства.

Возрасни пациенти (≥ 65 години)

Подолг плазма полуживот и помал клиренс биле забележани кај постари пациенти поради намалениот метаболизам.

Намалена хепатална функција

Циталопрам се елиминира многу споро кај пациенти со хепатална инсуфициенција. Во споредба со пациенти со нормална хепатална функција, плазма полуживотот на циталопрам е приближно двапати подолг, а плазма концентрацијата на стабилна состојба е приближно двапати повисока.

Намалена ренална функција

Циталопрам се елиминира многу споро кај пациенти со слаба до умерена ренална инсуфициенција. Без некое поголемо влијание врз



фармакокинетиката на циталопрам. Нема достапни информации во однос на лекувањето на пациенти со сериозна ренална инсуфициенција (креатинин клиренс помал од 20 ml/min).

5.3 Претклинички податоци за сигурноста

Акутна токсичност

Циталопрам има мала акутна токсичност.

Хронична токсичност

Според студиите на хронична токсичност нема опасност од хронична токсичност при терапевтска употреба на циталопрамот.

Репродуктивни студии

Според податоците од студиите за репродуктивна токсичност (сегмент I, II и III) не постои причина за загриженост при употреба на циталопрам кај жени со потенцијал за забременување.

Податоците од истражувањата кај животни покажале дека циталопрамот индуцира намалување на индексот на плодност и индексот на бременост, намалување на бројот на имплантација и абнормална сперма при експозиција повисока од онаа кај луѓето.

Мутаген и карциноген потенцијал

Циталопрам нема мутаген или карциноген потенцијал.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро

Натриум скроб гликолат (тип А) (Ph. Eur)

Микрокристална целулоза

Коповидон

Глицерол 85%

Магнезиум стеарат (Ph. Eur)

Лактоза монохидрат

Пченкарен скроб

Обвивка

Макрогол 6000

Талк

Титаниум диоксид (E171)

Хипромелоза

Инкомпатибилност

Не е позната



6.3 Рок на траење

4 години

6.4 Начин на чување

Нема посебни упатства за чување

6.5 Пакување (природа и содржина на пакувањето)

Пакувањата содржат 20 филм-обложени таблети.

Филм-обложените таблети се пакувани во PVDC/PVC/ алуминиумски блистри, во надворешна картонска кутија.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр.33, Скопје, Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Циталон 20 mg филм-обложени таблети :11-1383/1

Циталон 30 mg филм-обложени таблети :11-1384/1

Циталон 40 mg филм-обложени таблети :11-1385/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

13.09.2007 година, Скопје, Р. Македонија

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули, 2021 година.

