



CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA (**SaViPharm J.S.C**)
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

CINASAV 10

Mẫu hộp



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 19/9/17

Mẫu vỉ



TP. Hồ Chí Minh, ngày 15 tháng 12 năm 2016

KT. Tổng Giám Đốc

Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

Thuốc bán theo đơn

CINASAV 10

THÀNH PHẦN

- Citalopram hydrobromid tương đương
Citalopram 10 mg
- Tá dược vừa đủ 1 viên

(Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể 101, tinh bột biến tính, natri croscarmellose, povidon K30, magnesi stearat, silic dioxyd keo, hypromellose 606, polyethylen glycol 6000, talc, titan dioxyd)

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác động của citalopram hydrobromid như một thuốc chống trầm cảm và được cho là có liên quan đến hoạt tính của serotonin trong hệ thần kinh trung ương (CNS: *Central Nervous System*) khi ức chế tái hấp thu serotonin (5-HT) của CNS. Các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* ở động vật cho thấy citalopram là chất ức chế chọn lọc cao sự tái hấp thu serotonin (SSRI = *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) và ảnh hưởng rất nhỏ đến sự tái hấp thu norepinephrin (NE) và dopamin (DA) của tế bào thần kinh. Khả năng dung nạp ức chế hấp thu 5-HT không xảy ra trong thời gian dài (14 ngày) khi cho chuột cống uống citalopram. Citalopram là một hỗn hợp đồng phân racemic (50/50) và sự ức chế tái hấp thu 5-HT của citalopram chủ yếu là do chất đồng phân (S). Citalopram không có hoặc có ái lực rất thấp với các thụ thể 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, dopamin D₁ và D₂, và α_1 , α_2 và β , histamin H₁, gamma aminobutyric acid (GABA), cholinergic muscarinic và benzodiazepin. Sự đối kháng các thụ thể muscarinic, histaminergic và adrenergic được cho là có liên quan tới tác dụng khác nhau của thuốc kháng cholinergic, thuốc an thần và ảnh hưởng đến tim mạch của các thuốc hướng thần khác.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học liều đơn và đa liều của citalopram tuyến tính và tỉ lệ thuận trong khoảng liều dùng 10-60 mg/ngày. Biến đổi sinh học của citalopram chủ yếu xảy ra ở gan, thời gian bán thải trung bình khoảng 35 giờ. Với liều dùng mỗi ngày một lần, nồng độ thuốc trong huyết tương đạt được trạng thái ổn định trong khoảng một tuần. Ở trạng thái ổn định, mức độ tích tụ của citalopram trong huyết tương, dựa trên các chu kỳ bán rã, dự kiến sẽ gấp 2,5 lần so với nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi nhận một liều duy nhất.

Hấp thu và phân bố

Sau khi uống một liều duy nhất 40 mg citalopram, nồng độ đỉnh trong máu đạt vào khoảng 4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của citalopram khoảng 80% so với một liều tiêm tĩnh mạch và quá trình hấp thu của thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Thể tích phân bố của citalopram

khoảng 12 l/kg và các liên kết của citalopram (CT), demethylcitalopram (DCT) và didemethylcitalopram (DDCT) với protein huyết tương đạt khoảng 80%.

Chuyển hóa và thải trừ

Sau liều tiêm tĩnh mạch citalopram, một lượng nhỏ của thuốc như citalopram và demethylcitalopram (DCT) được tìm thấy trong nước tiểu, tương ứng chiếm khoảng 10% và 5%. Độ thanh thải toàn thân của citalopram đạt 330 ml/phút, với khoảng 20% trong số đó là do thanh thải qua thận.

Citalopram được chuyển hóa thành citalopram-N-oxid, DCT, DDCT và một dẫn xuất khử amin của acid propionic. Ở người, các hợp chất chủ yếu trong huyết tương là dạng citalopram không biến đổi. Ở trạng thái ổn định, nồng độ các chất chuyển hóa của citalopram như DCT và DDCT trong huyết tương đạt tương ứng khoảng một nửa (1/2) và một phần mười (1/10) so với thuốc gốc. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy citalopram mạnh gấp ít nhất 8 lần so với các chất chuyển hóa trong sự ức chế tái hấp thu serotonin và các chất chuyển hóa được đánh giá là không có khả năng đóng góp đáng kể vào hoạt tính chống trầm cảm của citalopram.

Các nghiên cứu *in vitro* sử dụng các microsom gan người chỉ ra rằng các isoenzym CYP3A4 và CYP2C19 đã tham gia vào các phản ứng khử N-methyl của citalopram.

Dược động học của nhóm bệnh nhân đặc biệt

Tuổi tác

Dược động học citalopram trong các đối tượng từ 60 tuổi trở lên được so sánh với các đối tượng trẻ hơn trong hai nghiên cứu trên các tình nguyện viên bình thường. Trong một nghiên cứu với liều duy nhất, AUC (Area under the curve) và thời gian bán hủy của citalopram tăng ở người lớn tuổi tương ứng bằng 30% và 50%, trong khi một nghiên cứu đa liều đã làm tăng tương ứng 23% và 30%. Liều 20 mg là liều khuyến cáo cho hầu hết các bệnh nhân cao tuổi.

Giới tính

Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có sự khác biệt về nồng độ citalopram trong huyết thanh ở trạng thái ổn định giữa nam và nữ. Không có sự khác biệt dược động học trong giới tính của các chất chuyển hóa DCT và DDCT. Không cần điều chỉnh liều trên cơ sở giới tính.

Giảm chức năng gan

Độ thanh thải của citalopram đường uống đã giảm 37% và thời gian bán thải đã tăng gấp đôi ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan so với người bình thường. Liều 20 mg là liều khuyến cáo cho hầu hết các bệnh nhân suy gan (xem Liều lượng và Cách dùng).

Giảm chức năng thận

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận từ nhẹ đến trung bình, độ thanh thải citalopram đường uống đã giảm 17% so với người bình thường. Không cần điều chỉnh liều dùng cho những bệnh nhân này. Không có thông tin về dược động học của citalopram ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm nghiêm trọng (độ thanh thải creatinin < 20 ml/phút).

Tương tác thuốc

Trong các dữ liệu về ức chế enzym *in vitro* không thấy có tác dụng ức chế của citalopram trên các cytochrom CYP3A4, CYP2C9, hoặc CYP2E1, nhưng cho thấy có ức chế yếu lên cytochrom CYP1A2, CYP2D6, và CYP2C19. Citalopram được dự kiến sẽ ít có tác dụng ức chế quá trình chuyển hóa *in vivo* qua trung gian bởi các cytochrom trên. Tuy nhiên, các dữ liệu *in vivo* vẫn còn hạn chế.

Vì CYP3A4 và CYP2C19 là các enzym chính tham gia vào quá trình chuyển hóa của citalopram, nên các chất ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ *ketoconazol*, *itraconazol*, và *kháng sinh macrolid*) và các chất ức chế mạnh CYP2C19 (ví dụ *omeprazol*) có thể làm giảm độ thanh thải của citalopram. Tuy nhiên, việc dùng chung citalopram với các chất ức chế mạnh CYP3A4 như *ketoconazol* lại không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của citalopram.

Vì citalopram được chuyển hóa bởi nhiều hệ enzym, nên sự ức chế một enzym duy nhất có thể không làm giảm đáng kể độ thanh thải citalopram. Mức độ đạt trạng thái ổn định của citalopram không khác biệt nhiều trong chuyển hóa hẹp và chuyển hóa rộng của CYP2D6 sau khi uống đa liều citalopram, cho thấy việc dùng chung citalopram với một thuốc ức chế CYP2D6 dường như không có tác động đáng kể lên lâm sàng trong trao đổi chất.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Citalopram hydrobromid được chỉ định để điều trị trầm cảm.

Hiệu quả của citalopram trong điều trị trầm cảm được chứng minh qua các thử nghiệm có kiểm soát kéo dài 4-6 tuần ở các bệnh nhân ngoại trú cho thấy thuốc đáp ứng tốt với các thể loại của rối loạn trầm cảm nặng DSM-III và DSM-III-R (DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*).

Tác dụng chống trầm cảm của citalopram ở bệnh nhân trầm cảm phải nhập viện chưa được nghiên cứu đầy đủ. Hiệu quả của citalopram trong việc duy trì một đáp ứng chống trầm cảm cho đến 24 tuần sau 6-8 tuần điều trị cấp tính đã được chứng minh trong hai thử nghiệm có kiểm soát với giả dược. Tuy nhiên, nếu đã chọn việc sử dụng citalopram lâu dài, nên định kỳ đánh giá lại tính hữu ích của thuốc đối với các bệnh nhân.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ

Cách dùng:

Dùng đường uống. Citalopram nên được dùng một lần mỗi ngày, vào buổi sáng hoặc buổi tối, có hoặc không có thức ăn.

Liều lượng:

Người lớn:

Liều điều trị khởi đầu

Liều khởi đầu citalopram chỉ nên dùng là 20 mg mỗi ngày, thông thường có thể tăng tới mức liều 40 mg/ngày.

Việc tăng liều thường áp dụng là một tuần không được tăng quá 20 mg. Mặc dù với một số bệnh nhân có thể cần đến liều 60 mg/ngày, nhưng một nghiên cứu về đáp ứng liều đối với hiệu quả đã không chứng minh được khi dùng 60 mg/ngày có lợi hơn so với liều 40 mg/ngày; do đó liều trên 40 mg thường không được khuyến khích.

Điều trị cho nhóm bệnh nhân đặc biệt

Liều 20 mg/ngày là liều khuyến cáo cho hầu hết các bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân suy gan.

Liều chuẩn lên đến 40 mg/ngày chỉ dùng cho bệnh nhân không đáp ứng với thuốc.

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận từ nhẹ hoặc trung bình. Citalopram nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận nặng.

Theo khuyến cáo của cơ quan FDA Mỹ:

- Citalopram không nên dùng liều cao hơn 20 mg/ngày ở người trên 60 tuổi vì lý do gây gia tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ. Cảnh báo đặc biệt: Chỉ nên dùng liều thấp 20 mg cho bệnh nhân trên 60 tuổi.

- Không nên sử dụng citalopram ở bất cứ liều nào cho một số trường hợp trầm cảm vì nguy cơ kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ và cảnh báo này có thể còn quan trọng hơn đối với bệnh nhân lớn tuổi bị trầm cảm.

- Citalopram không được khuyến dùng liều trên 40 mg/ngày vì lý do kéo dài khoảng QT và không mang lại lợi ích gì thêm (vì không tăng thêm hiệu quả chống trầm cảm).

- Không dùng cho bệnh nhân có hội chứng kéo dài QT bẩm sinh, bệnh nhân bị nhịp tim chậm, nồng độ kali và magesi trong máu thấp, bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim cấp và bệnh nhân bị suy tim mất bù.

- Citalopram cũng không dùng cho bệnh nhân đang dùng đồng thời một loại thuốc khác có khả năng gây kéo dài khoảng QT.

- Liều tối đa citalopram 20 mg/ngày dùng cho bệnh nhân suy gan, bệnh nhân trên 60 tuổi, bệnh nhân có ít lượng enzym cytochrom chuyển hóa CYP2C19 hoặc các enzym ức chế CYP2C19 khác, hoặc bệnh nhân đang dùng cimetidin. Lý do: Vì đây là các yếu tố dẫn đến gia tăng nồng độ citalopram trong máu sẽ dẫn đến gia tăng khoảng QT và gây xoắn đỉnh.

Điều trị cho phụ nữ mang thai 3 tháng cuối thai kỳ

Trẻ sơ sinh tiếp xúc với citalopram và các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) hoặc ức chế tái hấp thu serotonin - norepinephrin (SNRI: Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor) khác vào 3 tháng cuối, đã biểu hiện những biến chứng cần phải nằm viện kéo dài, hỗ trợ hô hấp và nuôi ăn bằng ống. Khi điều trị cho phụ nữ mang thai với citalopram trong 3 tháng cuối, nên xem xét cẩn thận các rủi ro tiềm ẩn và lợi ích của việc điều trị. Có thể xem xét việc giảm dần citalopram trong 3 tháng cuối thai kỳ.

Điều trị duy trì

Điều trị duy trì thường chỉ phù hợp khi có các đợt cấp của bệnh trầm cảm cần điều trị vài tháng hoặc lâu hơn. Hiệu quả chống trầm cảm của citalopram được duy trì trong khoảng thời gian lên đến 24 tuần sau 6 hoặc 8 tuần đầu điều trị (tổng cộng 32 tuần).

Trẻ em

An toàn và hiệu quả ở trẻ em chưa được thiết lập.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân quá mẫn với citalopram hoặc với bất cứ thành phần nào khác của thuốc.
- Sử dụng đồng thời cho bệnh nhân dùng thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO).
- Dùng liều citalopram cao hơn 20 mg/ngày ở người trên 60 tuổi vì lý do gây gia tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ.
- Dùng citalopram ở bất cứ liều nào cho một số trường hợp trầm cảm vì nguy cơ kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, nhất là với bệnh nhân lớn tuổi bị trầm cảm hoặc bệnh nhân có hội chứng kéo dài QT bẩm sinh, bệnh nhân bị nhịp tim chậm, nồng độ kali và magesi trong máu thấp, bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim cấp và bệnh nhân bị suy tim mất bù.
- Bệnh nhân đang dùng đồng thời một loại thuốc khác có khả năng gây kéo dài khoảng QT.
- Dùng đồng thời với cimetidin, rượu.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Cảnh báo

Khả năng tương tác với các chất ức chế monoamin oxidase

Đã có các báo cáo về tác dụng phụ nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong xảy ra ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế tái hấp thu serotonin (SSRI) điều trị kết hợp với một chất ức chế MAO, trong đó bao gồm các phản ứng tăng thân nhiệt, cứng đờ, giật rung cơ, bất ổn định hệ thần kinh tự chủ với những biến động nhanh có thể có về thể chất và những thay đổi trạng thái tâm thần bao gồm kích động cực đoan tiến triển đến mê sảng và hôn mê.

Những phản ứng này cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân ngưng điều trị SSRI và bắt đầu sử dụng thuốc

ức chế MAO. Một số trường hợp đã cho thấy các tác động tương tự như hội chứng ác tính do thuốc an thần (NMS: Neuroleptic Malignant Syndrome).

Hơn nữa, dữ liệu hạn chế trong nghiên cứu trên động vật về việc sử dụng kết hợp các thuốc SSRI và thuốc ức chế MAO gợi ý rằng các loại thuốc này phối hợp có thể làm tăng huyết áp và kích thích hành vi. Do đó có khuyến cáo là citalopram không nên sử dụng kết hợp với một thuốc ức chế MAO hoặc trong vòng 14 ngày kể từ khi ngừng điều trị một thuốc ức chế MAO. Tương tự như vậy, cần ít nhất 14 ngày sau khi ngừng citalopram mới được phép sử dụng thuốc ức chế MAO.

Tình trạng lâm sàng xấu đi và nguy cơ tự tử

Bệnh nhân bị rối loạn trầm cảm nặng, cả người lớn và trẻ em, bệnh cảnh trầm cảm có thể xấu đi và/hoặc xuất hiện ý định và hành vi tự sát, dù có hoặc không dùng thuốc chống trầm cảm và nguy cơ này có thể kéo dài cho đến khi bệnh thuyên giảm đáng kể, nguyên nhân chưa được xác định. Tuy nhiên, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm nên được theo dõi chặt chẽ biểu hiện bệnh đang xấu đi, ý định và hành vi tự sát, đặc biệt là vào lúc khởi đầu quá trình điều trị bằng thuốc hoặc tại thời điểm thay đổi (tăng hoặc giảm) liều.

Vì khả năng gây bệnh cùng lúc giữa các chứng rối loạn trầm cảm nặng và rối loạn tâm thần hoặc rối loạn không do tâm thần, cần thận trọng quan sát trước khi điều trị cho bệnh nhân.

Các triệu chứng như lo âu, kích động, cơn hoảng loạn, mất ngủ, khó chịu, dễ thù địch (gây hấn) bốc đồng, ngồi/nằm không yên (tâm thần bất an), hưng cảm nhẹ và cơn hưng cảm, đã được báo cáo ở người lớn và trẻ em được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm cho chứng rối loạn trầm cảm nặng cũng như đối với các chỉ định khác, kể cả rối loạn tâm thần và rối loạn không do tâm thần.

Cần xem xét để thay đổi phác đồ điều trị, trong đó có thể ngừng thuốc, ở những bệnh nhân có biểu hiện bệnh xấu đi, nếu quyết định ngừng điều trị, việc dùng thuốc nên giảm dần, vì ngưng đột ngột có thể có liên quan tới một vài triệu chứng cai thuốc.

Thận trọng

Ngưng điều trị với citalopram

Đã có báo cáo về các tác dụng phụ xảy ra sau khi citalopram, đặc biệt là khi ngưng đột ngột, bao gồm những biểu hiện sau đây: tâm trạng bất an, dễ cáu gắt, lo âu, chóng mặt, rối loạn cảm giác (ví dụ dị cảm như có cảm giác điện giật), lo lắng, hoang mang, đau đầu, hôn mê, rối loạn cảm xúc, mất ngủ và hưng cảm nhẹ. Bệnh nhân cần được theo dõi các triệu chứng khi ngưng điều trị với citalopram. Nên giảm liều dần sẽ tốt hơn là ngưng thuốc đột ngột. Nếu xảy ra triệu chứng không dung nạp sau khi giảm liều hoặc sau khi ngưng điều trị, nên xem xét sử dụng lại liều đã được chỉ định trước đó, rồi tiếp tục giảm liều nhưng với tốc độ chậm hơn.

Chảy máu bất thường

Trong các báo cáo được công bố đã ghi nhận có sự xuất hiện xuất huyết ở những bệnh nhân được điều trị với thuốc hướng thần ức chế tái hấp thu serotonin.

Các nghiên cứu dịch tễ học tiếp theo đã xác minh được mối quan hệ giữa việc sử dụng các loại thuốc hướng thần ức chế tái hấp thu serotonin và sự xuất hiện của xuất huyết tiêu hóa trên. Bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy cơ chảy máu khi sử dụng kết hợp citalopram đồng thời với thuốc kháng viêm không steroid (NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug), aspirin hoặc các thuốc khác có tác động đến đông máu.

Hạ natri máu

Một số trường hợp hạ natri máu và chứng tăng tiết hormon chống bài niệu không phù hợp (SIADH: *Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*) đã được báo cáo khi điều trị kết hợp với citalopram. Tất cả các bệnh nhân có những biểu hiện này cần phải ngưng citalopram và/hoặc cần sự can thiệp của y tế.

Kích hoạt cơn hưng cảm

Trong các thử nghiệm của citalopram, một số bệnh nhân trong đó bao gồm những bệnh nhân có rối loạn lưỡng cực đã được báo cáo là có tình trạng kích hoạt cơn hưng cảm nhẹ với tỷ lệ 0,2% trong số 1063 bệnh nhân được điều trị bằng citalopram và không ai trong số bệnh nhân được nhận giả dược bị triệu chứng này. Kích hoạt cơn hưng cảm cũng được báo cáo là chiếm một tỷ lệ nhỏ ở các bệnh nhân bị rối loạn trầm cảm được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm khác trên thị trường. Tương tự như với tất cả các thuốc chống trầm cảm, citalopram nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có tiền sử hưng cảm (điên/cuồng).

Cơn động kinh

Mặc dù tác dụng chống co giật của citalopram đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu trên động vật, nhưng citalopram vẫn chưa được đánh giá ở bệnh nhân có rối loạn co giật. Trong các thử nghiệm lâm sàng của citalopram, co giật đã xảy ra ở 0,3% số bệnh nhân được điều trị bằng citalopram và 0,5% số bệnh nhân được nhận giả dược. Giống như các thuốc chống trầm cảm khác, citalopram phải sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có tiền sử rối loạn co giật.

Sử dụng ở bệnh nhân mắc bệnh đồng thời

Kinh nghiệm lâm sàng của citalopram còn giới hạn ở những bệnh nhân mắc kèm một số bệnh toàn thân đồng thời. Khuyến cáo thận trọng sử dụng citalopram cho bệnh nhân có bệnh hoặc có điều kiện làm thay đổi cơ chế trao đổi chất hoặc có phản ứng trên huyết động. Citalopram chưa được đánh giá ở những bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim gần đây hoặc bệnh tim không ổn định.

Với các đối tượng bị suy gan, độ thanh thải citalopram giảm và nồng độ trong huyết tương tăng lên. Việc sử

dụng citalopram ở bệnh nhân suy gan cần được thận trọng và khuyến cáo dùng liều tối đa thấp nhất.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc tác động lên hệ thần kinh trung ương

Do citalopram có tác động lên hệ thần kinh trung ương nên cần thận trọng khi kê đơn điều trị kết hợp với các thuốc khác cũng có tác động trực tiếp lên hệ thần kinh trung ương.

Rượu

Mặc dù citalopram không làm tăng nhận thức và tác động của rượu trong một thử nghiệm lâm sàng, tương tự như các thuốc hướng thần khác, việc sử dụng rượu của bệnh nhân trầm cảm đang nhận citalopram không được khuyến cáo.

Thuốc ức chế monoamin oxidase

Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng.

Thuốc ảnh hưởng đến hiện tượng đông máu (các NSAID, aspirin, warfarin, ...)

Serotonin được phóng thích từ tiểu cầu có vai trò quan trọng trong việc cầm máu. Các nghiên cứu dịch tễ học đã chứng minh mối liên quan giữa việc sử dụng thuốc hướng thần ức chế tái hấp thu serotonin và sự xuất hiện của xuất huyết đường tiêu hóa trên đã chỉ ra rằng việc sử dụng đồng thời với một NSAID hoặc aspirin ẩn chứa nguy cơ chảy máu. Do đó, bệnh nhân nên được cảnh báo về việc sử dụng các loại thuốc đó đồng thời với citalopram.

Cimetidin

Các đối tượng nhận citalopram (liều 40 mg/ngày trong 21 ngày) được dùng kết hợp với cimetidin (liều 400 mg/ngày trong 8 ngày) đã làm tăng 43% AUC và 39% C_{max} của citalopram.

Digoxin

Các đối tượng nhận citalopram (liều 40 mg/ngày trong 21 ngày) được dùng kết hợp với digoxin (liều duy nhất 1 mg) không thấy có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của cả citalopram hoặc digoxin.

Lithi

Dùng đồng thời citalopram (40 mg/ngày trong 10 ngày) với lithi (30 mmol/ngày trong 5 ngày) không thấy có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của citalopram hoặc lithi. Tuy nhiên, nồng độ lithi trong huyết tương nên được theo dõi để điều chỉnh phù hợp. Vì lithi có thể làm tăng tác dụng serotonin của citalopram, nên cần thận trọng khi dùng chung citalopram và lithi.

Theophyllin

Dùng kết hợp citalopram (40 mg/ngày trong vòng 21 ngày) với theophyllin (liều duy nhất 300 mg) là chất nền của enzym CYP1A2 đã không làm ảnh hưởng đến dược động học của theophyllin.

Tác động của theophyllin trên dược động học của citalopram không được đánh giá.

Sumatriptan

Đã có báo cáo hiếm gặp mô tả bệnh nhân bị suy nhược, tăng phản xạ và không hiệu quả khi sử dụng phối hợp SSRI với sumatriptan. Nếu điều trị đồng thời sumatriptan với một SSRI (ví dụ *fluoxetin*, *fluvoxamin*, *paroxetin*, *sertralín*, *citalopram*) cần phải bảo đảm về mặt lâm sàng, giám sát thích hợp cho bệnh nhân.

Warfarin

Sử dụng citalopram (liều 40 mg/ngày trong 21 ngày) không ảnh hưởng đến dược động học của warfarin. Thời gian prothrombin đã tăng 5%, ý nghĩa lâm sàng này không được biết đến.

Carbamazepin

Dùng kết hợp citalopram (40 mg/ngày trong 14 ngày) với carbamazepin (liều 400 mg/ngày trong 35 ngày) không thấy ảnh hưởng đáng kể dược động học của carbamazepin, là một chất nền của enzym CYP3A4. Mặc dù nồng độ C_{min} trong huyết tương của citalopram không bị ảnh hưởng, nhưng do tính kích thích enzym của carbamazepin, nên xem xét khả năng carbamazepin có thể làm tăng thanh thải citalopram nếu hai loại thuốc được dùng chung.

Triazolam

Dùng kết hợp citalopram (liều 40 mg/ngày trong 28 ngày) với triazolam là chất nền của CYP3A4 (liều duy nhất 0,25 mg) không thấy có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của cả citalopram hoặc triazolam.

Ketoconazol

Dùng kết hợp citalopram (40 mg) với ketoconazol (200 mg) đã làm giảm 21% và 10% giá trị C_{max} và AUC của ketoconazol tương ứng, không thấy có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của citalopram.

Thuốc ức chế enzym CYP3A4 và 2C19

Trong nghiên cứu *in vitro* cho thấy CYP3A4 và 2C19 là enzym chính tham gia vào quá trình chuyển hóa của citalopram. Tuy nhiên, việc dùng chung citalopram (40 mg) với ketoconazol (200 mg), một chất ức chế mạnh CYP3A4, không thấy có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của citalopram. Vì citalopram được chuyển hóa bởi nhiều hệ enzym, nên việc ức chế một enzym duy nhất có thể không làm giảm đáng kể độ thanh thải của citalopram.

Metoprolol

Dùng citalopram (liều 40 mg/ngày trong 22 ngày) đã dẫn đến sự gia tăng gấp hai lần ở nồng độ huyết tương của các thuốc chẹn beta như metoprolol. Mức metoprolol trong huyết tương tăng có liên quan tới giảm tính chọn lọc trên tim (cardioselectivity). Dùng đồng thời citalopram với metoprolol có tác động không đáng kể về mặt lâm sàng trên huyết áp hay nhịp tim.

Imipramin và thuốc chống trầm cảm ba vòng khác (TCAs: Tricyclic Antidepressants)

Trong nghiên cứu *in vitro* cho thấy citalopram là chất ức chế tương đối yếu của CYP2D6. Dùng đồng thời citalopram (40 mg/ngày trong 10 ngày) với imipramin (liều duy nhất 100 mg), một chất nền cho CYP2D6, không thấy có ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ huyết tương của imipramin hoặc citalopram. Tuy nhiên, nồng độ của các chất chuyển hóa desipramin imipramin đã tăng khoảng 50%. Ý nghĩa lâm sàng của sự thay đổi desipramin là không rõ. Tuy nhiên, cần thận trọng khi chỉ định dùng chung TCAs với citalopram.

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Trường hợp có thai

Trong các nghiên cứu trên động vật, citalopram đã được chứng minh là có tác dụng bất lợi trên sự phát triển của phôi/bào thai và sau sinh, bao gồm cả các hiệu ứng gây quái thai, khi dùng với liều cao hơn liều điều trị của người.

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát ở phụ nữ có thai; do đó, chỉ nên sử dụng citalopram trong quá trình mang thai khi lợi ích cao hơn hẳn nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Trường hợp cho con bú

Như đã xảy ra với nhiều loại thuốc khác, citalopram có bài tiết qua sữa mẹ. Quyết định có nên tiếp tục điều trị hay không hoặc ngưng cho con bú tùy thuộc vào nguy cơ đối với ở trẻ sơ sinh hoặc các lợi ích trong việc điều trị citalopram cho mẹ.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Do bất kỳ loại thuốc hướng thần nào cũng có thể làm giảm sự phán đoán, khả năng tư duy, khả năng hoạt động, nên bệnh nhân phải được cảnh báo là không nên vận hành máy móc nguy hiểm, bao gồm ô tô, cho đến khi được xác định là liệu pháp citalopram không còn ảnh hưởng đến khả năng của mình để tham gia vào các hoạt động như vậy.

Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Tác dụng phụ phụ thuộc vào liều lượng

Mối quan hệ tiềm ẩn giữa các liều uống citalopram với tỷ lệ mắc các tác dụng phụ đã được kiểm tra trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân bị trầm cảm nhận giả được hoặc nhận citalopram ở liều 10, 20, 40, và 60 mg. Thử nghiệm cho thấy có đáp ứng tích cực với liều ($p < 0,05$) với các tác dụng phụ sau đây: mệt mỏi, bất lực, mất ngủ, tăng đổ mồ hôi, buồn ngủ và ngáp.

Thay đổi thể trọng

29
Y
IN
IAT
I
CHI
DI

Bệnh nhân được điều trị bằng citalopram trong các thử nghiệm có bị giảm trọng lượng khoảng 0,5 kg so với bệnh nhân dùng giả dược có trọng lượng không bị thay đổi.

Phân loại tác dụng bất lợi

Phổ biến > 10%

Thường gặp: 1% đến < 10%

Ít gặp: 0,1% đến < 1%

Hiếm gặp: 0,01% đến < 0,1%

Rất hiếm gặp: < 0,01%

Không rõ (tần suất không xác định được).

Tim mạch

Thường gặp: Nhịp tim nhanh, tụt huyết áp thể đứng, hạ huyết áp.

Ít gặp: Tăng huyết áp, nhịp tim chậm, phù (chi), đau thắt ngực, ngoại tâm thu, suy tim, đỏ bừng mặt, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não, thiếu máu cục bộ cơ tim.

Hiếm gặp: Con thiếu máu thoáng qua, viêm tĩnh mạch, rung nhĩ, ngừng tim, block nhánh.

Rối loạn hệ thần kinh trung ương và ngoại vi

Thường gặp: Dị cảm, đau nửa đầu.

Ít gặp: Tăng/hiếu động, chóng mặt, tăng trương lực, rối loạn ngoại tháp, chuột rút chân, co thắt cơ bắp tự phát, tăng động, đau thần kinh, loạn trương lực, dáng đi bất thường, giảm cảm giác, mất điều hòa.

Hiếm gặp: Bất thường phối hợp, tăng cảm giác, sa sụp mí mắt, sưng sờ.

Rối loạn nội tiết

Hiếm gặp: Suy giáp, bướu cổ, to vú đàn ông.

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: Tăng tiết nước bọt, đầy hơi.

Ít gặp: Viêm dạ dày, viêm dạ dày ruột, viêm miệng, ợ hơi, trĩ, khó nuốt, nghiến răng, viêm nướu, viêm thực quản.

Hiếm gặp: Viêm đại tràng, loét dạ dày, viêm túi mật, sỏi mật, viêm loét dạ dày tá tràng, trào ngược dạ dày thực quản, viêm lưỡi, vàng da, viêm túi thừa, xuất huyết trực tràng, nấc cụt.

Rối loạn chung

Ít gặp: Nóng bừng mặt, rét run, không dung nạp rượu, ngất, các triệu chứng giống cúm.

Hiếm gặp: Viêm mũi do dị ứng.

Rối loạn máu và bạch huyết

Ít gặp: Ban xuất huyết, thiếu máu, chảy máu cam, tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, hạch to.

Hiếm gặp: Thuyên tắc phổi, giảm bạch cầu hạt, tăng lympho bào, giảm bạch cầu lympho, thiếu máu tán sắc (hypochromic), rối loạn đông máu, chảy máu nướu.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: Giảm cân, tăng cân.

Ít gặp: Tăng enzym gan, khát nước, khô mắt, tăng phosphatase kiềm, dung nạp glucose bất thường.

Hiếm gặp: Nhiễm bilirubin máu, hạ kali máu, béo phì, hạ đường huyết, viêm gan, mất nước.

Rối loạn hệ cơ xương

Ít gặp: Viêm khớp, yếu cơ, đau xương.

Hiếm gặp: Viêm bao hoạt dịch, bệnh loãng xương.

Rối loạn tâm thần

Thường gặp: Suy giảm tập trung, mất trí nhớ, thờ ơ, trầm cảm, tăng thêm ăn, suy nhược trầm trọng hơn, cố gắng tự tử, nhầm lẫn.

Ít gặp: Tăng ham muốn tình dục, thái độ hung hăng, ác mộng, phụ thuộc thuốc, mất nhân cách, ảo giác, hưng phấn, trầm cảm tâm thần, ảo tưởng, hoang tưởng, rối loạn cảm xúc, hoang loạn, rối loạn tâm thần.

Hiếm gặp: Tình trạng lơ mơ, u uất.

Rối loạn sinh sản nữ

Thường gặp: Vô kinh.

Ít gặp: Đa tiết sữa, đau vú, vú to, xuất huyết âm đạo.

Rối loạn hệ hô hấp

Thường gặp: Ho.

Ít gặp: Viêm phế quản, khó thở, viêm phổi.

Hiếm gặp: Bệnh hen suyễn, viêm thanh quản, co thắt phế quản, viêm phổi, đờm tăng.

Rối loạn da và phụ thuộc

Thường gặp: Phát ban, ngứa.

Ít gặp: Phản ứng với ánh sáng, nổi mề đay, mụn trứng cá, da đổi màu, chàm, rụng tóc, viêm da, khô da, bệnh vẩy nến.

Hiếm gặp: Rậm lông, giảm tiết mồ hôi, nổi hắc tố, viêm giác mạc, viêm mô tế bào, ngứa hậu môn.

Giác quan đặc biệt

Thường gặp: Thích nghi bất thường, khứu giác lệch lạc.

Ít gặp: Û tai, viêm kết mạc, đau mắt.

Hiếm gặp: Giãn đồng tử, sợ ánh sáng, nhìn đôi, chảy nước mắt bất thường, đục thủy tinh thể, mất vị giác.

Rối loạn hệ tiết niệu

Thường gặp: Tiểu nhiều.

Ít gặp: Tăng tần số đi tiểu, tiểu không tự chủ, bí tiểu, tiểu khó.

Hiếm gặp: Phù, tiểu ra máu, thiếu niệu, viêm bể thận, sỏi thận, đau thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra các tác dụng phụ nghiêm trọng, cần tạm thời ngưng thuốc và thông báo ngay cho bác sĩ điều trị.

Lạm dụng và phụ thuộc thuốc

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy việc lạm dụng citalopram là thấp. Citalopram chưa được nghiên cứu một cách có hệ thống trên cơ thể người về khả năng gây lạm dụng, dung nạp, hoặc nghiện. Kinh nghiệm lâm sàng khi sử dụng citalopram cho thấy thuốc không gây lệ thuộc. Tuy nhiên, những quan sát này không có hệ thống và không thể dự đoán được; do đó, các bác sĩ điều

trị nên đánh giá cẩn thận bệnh nhân điều trị citalopram về việc lạm dụng thuốc và theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân này.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Triệu chứng

Mặc dù không có báo cáo về quá liều gây tử vong do citalopram trong các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến dùng liều lên đến 2000 mg, các báo cáo liên quan đến quá liều citalopram đã gây chú ý bao gồm 12 trường hợp tử vong; 10 ca điều trị kết hợp với các thuốc khác và/hoặc rượu và 2 ca dùng một mình citalopram (3920 mg và 2800 mg), cũng như quá liều không gây tử vong lên đến 6000 mg.

Các triệu chứng thường đi kèm quá liều citalopram, dùng một mình hoặc kết hợp với các loại thuốc và/hoặc rượu khác, bao gồm chóng mặt, vã mồ hôi, buồn nôn, nôn mửa, run, buồn ngủ và nhịp tim nhanh. Trong trường hợp hiếm hơn, các triệu chứng quan sát bao gồm mất trí nhớ, lú lẫn, hôn mê, co giật, thở gấp (tăng thông khí phổi), tím tái, tiêu cơ vân và những thay đổi ECG (bao gồm kéo dài khoảng QT, nhịp nút, loạn nhịp tâm thất và có thể có xoắn đỉnh).

Xử trí quá liều

Thiết lập và duy trì đường hô hấp đảm bảo thông thoáng và cấp oxy đầy đủ. Nên xem xét việc làm sạch dạ dày bằng cách thụt rửa và sử dụng than hoạt tính. Đề nghị giám sát cẩn thận về tim mạch và theo dõi các dấu hiệu sinh tồn, cùng với việc chăm sóc triệu chứng và hỗ trợ chung. Do thể tích phân bố của citalopram lớn, dùng lợi

tiểu cường bức, lọc máu, lọc máu hấp phụ (*hemoperfusion*) và thay máu không có khả năng mang lại lợi ích.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho citalopram.

Trong việc xử trí quá liều, thường nên xem xét khả năng tham gia của nhiều loại thuốc khác, nếu có.

ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ x 10 viên

BẢO QUẢN:

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng

TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG:

Tiêu chuẩn USP 39.

HẠN DÙNG:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

Để xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.

Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

(**Savipharmlab J.S.C**)

Lô Z.01-02-03a khu Công nghiệp trong khu Chế xuất Tân Thuận, phường Tân Thuận Đông, quận 7, thành phố Hồ Chí Minh

Điện thoại: (84.8) 37700142-143-144

Fax: (84.8) 37700145

Tp. HCM, ngày 14 tháng 12 năm 2014

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC

PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (KH-CN)



ĐS. NGUYỄN HỮU MINH



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Lô Minh Hùng