CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Citalopram Medreg, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg cytalopramu (w postaci 24,98 mg cytalopramu bromowodorku).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 21,898 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe lub białawe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (o wymiarach ok. 8,1 mm x 5,6 mm), z wytłoczonymi oznaczeniami „Z” i „7” po obu stronach linii podziału oraz „H” po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie depresji w początkowej fazie i profilaktyka nawrotów zaburzeń depresyjnych nawracających.
Leczenie lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii.
Leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Depresja
Dorośli:
Cytalopram należy podawać w pojedynczej dawce doustnej 20 mg na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 40 mg na dobę.

Czas trwania leczenia:
Działanie przeciwdepresyjne zazwyczaj uzyskuje się po 2-4 tygodniach stosowania. Leczenie lekami przeciwdepresyjnymi jest objawowe i należy je kontynuować wystarczająco długo, zazwyczaj 6 miesięcy po ustąpieniu objawów depresji, aby zapobiec nawrotom depresji. U pacjentów z nawracającą depresją (jednobiegunową) leczenie podtrzymujące może trwać nawet kilka lat, aby zapobiec nowym epizodom.

Lęk napadowy
Dorośli:

Przez pierwszy tydzień zaleca się podawanie pojedynczej dawki doustnej 10 mg na dobę, a następnie zwiększenie dawki dobowej do 20 mg. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 40 mg na dobę.

Czas trwania leczenia:
Maksymalna skuteczność cytalopramu w leczeniu lęku napadowego osiągana jest po około 3 miesiącach, a odpowiedź utrzymuje się podczas kontynuacji leczenia.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne
Dorośli:
Zalecane jest stosowanie dawki początkowej 20 mg na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie dawkę można zwiększyć maksymalnie do 40 mg na dobę.

Czas trwania leczenia:
Efekt w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych występuje po 2-4 tygodniach, a dalsza poprawa następuje podczas kontynuowania leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)
W przypadku pacjentów w podeszłym wieku dawkę początkową należy zmniejszyć do połowy dawki zalecanej, np. 10-20 mg na dobę. Zalecana dawka maksymalna u osób w podeszłym wieku wynosi 20 mg na dobę.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)
Cytalopramu nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek
Nie jest wymagane zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Zaleca się ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min, patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
W pierwszych dwóch tygodniach leczenia zaleca się stosowanie początkowej dawki 10 mg na dobę u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę.
U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności, również podczas dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Osoby wolno metabolizujące przy udziale CYP2C19
Dla pacjentów, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem CYP2C19, zaleca się dawkę początkową 10 mg na dobę, przez pierwsze dwa tygodnie leczenia. W zależności od reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI)
Należy unikać nagłego odstawienia leku. Po podjęciu decyzji o przerwaniu leczenia cytalopramem, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej 1-2 tygodni, aby zmniejszyć ryzyko reakcji odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). W przypadku wystąpienia objawów nietolerowanych przez pacjenta, będących następstwem zmniejszania dawki lub odstawienia produktu, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w bardziej stopniowy sposób.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Citalopram Medreg podawany jest w pojedynczej dawce dobowej i może być przyjmowany o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Inhibitory monoaminooksydazy (ang. *Monoamine Oxidase Inhibitors*, MAOIs)
W niektórych przypadkach obserwowano podobne objawy jak w zespole serotoninowym.
Cytalopramu nie należy stosować u pacjentów stosujących inhibitory MAO (w tym z selegilinę) w dawce powyżej 10 mg na dobę.
Cytalopramu nie należy stosować przez okres 14 dni po zaprzestaniu podawania nieodwracalnych inhibitorów MAO lub przez czas określony po odstawieniu odwracalnych inhibitorów MAO (odwracalne inhibitory monoaminooksydazy typ A, RIMA), co omówiono w drukach informacyjnych dla produktu zawierającego RIMA.
Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami MAO przed upływem 7 dni po zaprzestaniu stosowania cytalopramu (patrz punkt 4.5).

Cytalopram jest przeciwwskazany w skojarzeniu z linezolidem, chyba że występuje możliwość ścisłej obserwacji i monitorowania ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.5).

Cytalopram jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznanym wydłużeniem odstępu QT lub wrodzonym zespołem długiego odstępu QT.

Cytalopram jest przeciwwskazany do stosowania jednocześnie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że prowadzą do wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, patrz punkt 4.2.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)
Nie należy stosować leków przeciwdepresyjnych w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Zachowania związane z samobójstwem (próby samobójcze i myśli samobójcze) i wrogość (przeważnie agresja, zachowania buntownicze, złość) były częściej obserwowane w badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród dzieci i młodzieży leczonych środkami przeciwdepresyjnymi w porównaniu do grupy placebo. Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia skłonności samobójczych. Ponadto brak danych z długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wpływu na wzrost, dojrzewanie oraz rozwój poznawczy i behawioralny.

Lęk paradoksalny
Niektórzy pacjenci z zespołem lęku napadowego mogą odczuwać nasilone objawy lękowe w początkowym okresie przyjmowania leków przeciwdepresyjnych. Ta paradoksalna reakcja zazwyczaj ustępuje po dwóch tygodniach nieprzerwanego leczenia. Zaleca się małą dawkę początkową w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa paradoksalnego działania wywołującego stany lękowe (patrz punkt 4.2).

Hiponatremia
W rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie hiponatremii, prawdopodobnie spowodowanej nieprawidłowym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (SIADH), które zazwyczaj ustępuje po odstawieniu leków z grupy SSRI. Grupę wysokiego ryzyka stanowią pacjentki w podeszłym wieku.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczania oraz samobójstw (prób samobójczych). Ryzyko to utrzymuje się do momentu wystąpienia znaczącej remisji. Poprawa może nie nastąpić w ciągu pierwszych kilku tygodni lub przez dłuższy okres leczenia i pacjentów należy ściśle monitorować aż do wystąpienia poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wykazuje, iż ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie ustępowania objawów choroby.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się cytalopram, również mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem. Ponadto stany te mogą współwystępować z dużym zaburzeniem depresyjnym. Podczas leczenia pacjentów z silnymi zaburzeniami psychicznymi należy zachować te same środki ostrożności, które stosuje się podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z próbami samobójczymi w wywiadzie lub wykazujący nasilone myśli samobójcze przed rozpoczęciem leczenia wykazują większe ryzyko wystąpienia myśli samobójczych i prób samobójczych, i dlatego powinni być dokładnie monitorowani podczas leczenia.

Metaanalizy kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u osób dorosłych z zaburzeniami psychicznymi, wykazują zwiększone ryzyko zachowań samobójczych podczas stosowania leków antydepresyjnych, w porównaniu z placebo, u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Należy ściśle kontrolować pacjentów podczas terapii, głównie tych z grupy wysokiego ryzyka, szczególnie we wczesnym etapie leczenia i po zmianie dawkowania. Pacjentów (i ich opiekunów) należy uprzedzić o potrzebie monitorowania jakiegokolwiek pogorszenia klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych i nietypowych zmian w zachowaniu i natychmiastowego zwrócenia się o poradę lekarską, gdy tylko pojawią się takie objawy.

Akatyzja/niepokój psychoruchowy
Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, ang. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*), wiąże się z rozwojem akatyzji, charakteryzującej się nieprzyjemnym lub przykrym stanem niepokoju i potrzebą poruszania się, której często towarzyszy niemożność siedzenia lub stania bez ruchu. Wystąpienie akatyzji jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia. Zwiększenie dawki może być szkodliwe u pacjentów, u których wystąpią te objawy.

Mania
U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym dojść może do wystąpienia fazy maniakalnej. W razie wystąpienia u pacjenta fazy maniakalnej należy zaprzestać podawania cytalopramu.

Napady drgawkowe
Napady drgawkowe stanowią potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych. U pacjentów z nieustabilizowaną padaczką należy unikać stosowania cytalopramu, a pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni być uważnie monitorowani. Cytalopram należy odstawić jeżeli dojdzie do wzrostu częstości napadów drgawkowych.

Cukrzyca
U pacjentów z cukrzycą, leczenie lekami z grupy SSRI może modyfikować kontrolę glikemii. Wymagać to może zmiany dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Zespół serotoninowy
W rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących leki z grupy SSRI.

Na wystąpienie tego zespołu wskazuje jednoczesne pojawienie się takich objawów jak pobudzenie, drżenie, mioklonie i hipertermia. Należy natychmiast odstawić cytalopram i rozpocząć leczenie objawowe.

Leki serotoninergiczne
Cytalopramu nie należy stosować jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym, takimi jak tryptany (w tym sumatryptan i oksytryptan), opioidy (w tym tramadol) i tryptofan.

Krwotok
W związku ze stosowaniem leków z grupy SSRI istnieją doniesienia o przypadkach wydłużonego czasu krwawienia i (lub) nieprawidłowych krwawieniach jak wybroczyny, krwotoki z narządów rodnych, krwawienia z przewodu pokarmowego i inne krwawienia skóry lub błon śluzowych (patrz punkt 4.8). Leki z grupy SSRI/SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8). Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania substancji aktywnych wpływających na czynność płytek krwi lub innych substancji aktywnych, które mogą zwiększać ryzyko krwotoków, jak również u pacjentów z zaburzeniami krwawienia w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

ECT (ang. *Electroconvulsive Therapy*) - Leczenie elektrowstrząsami
Doświadczenia kliniczne w równoczesnym stosowaniu leków z grupy SSRI i ECT są ograniczone i dlatego zaleca się zachowanie ostrożności.

Ziele dziurawca zwyczajnego
Działania niepożądane mogą występować częściej podczas jednoczesnego stosowania cytalopramu i preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Z tego względu nie należy jednocześnie przyjmować cytalopramu i preparatów z dziurawcem (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)
Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia są częste, zwłaszcza jeśli odstawienie produktu jest nagłe (patrz punkt 4.8). W badaniu klinicznym z użyciem cytalopramu, dotyczącym zapobiegania nawrotom, zdarzenia niepożądane obserwowane po przerwaniu aktywnej terapii wystąpiły u 40% pacjentów w porównaniu do 20% pacjentów przyjmujących nadal cytalopram.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, w tym od czasu trwania leczenia i dawki oraz szybkości zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne i umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów mogą mieć ciężkie nasilenie.

Zazwyczaj objawy występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu produktu; bardzo rzadko zgłaszano takie objawy u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę produktu.

Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W przypadku odstawiania produktu zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki cytalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności seksualnych
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności

seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI i (lub) SNRI.

Psychozy
Leczenie pacjentów psychotycznych z epizodami depresyjnymi może nasilać objawy psychotyczne.

Wydłużenie odstępu QT
Stwierdzono, że cytalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki wydłużenia odstępu QT oraz arytmii komorowych, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*, głównie u pacjentów płci żeńskiej, u osób z hipokaliemią oraz u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów ze znaczną bradykardią lub u pacjentów z niedawno przebytym zawałem mięśnia sercowego lub niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko złośliwej arytmii i powinny zostać wyrównane przed rozpoczęciem podawania cytalopramu.

U pacjentów ze stabilną chorobą serca, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć wykonanie badania EKG.

W przypadku, gdy objawy arytmii serca wystąpią w czasie leczenia cytalopramem, należy odstawić ten produkt leczniczy i wykonać badanie EKG.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania
Leki z grupy SSRI, w tym cytalopram, mogą wpływać na wielkość źrenic, powodując rozszerzenie źrenic. Działanie rozszerzające źrenicę może powodować zwężenie kąta przesączania oka i prowadzić do zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskry z zamkniętym kątem przesączania, szczególnie u predysponowanych pacjentów. Cytalopram należy stosować z ostrożnością u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

Substancje pomocnicze
Produkt leczniczy Citalopram Medreg zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne
Na poziomie farmakodynamicznym zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania cytalopramu z moklobemidem i buspironem.

Przeciwwskazane terapie skojarzone
Inhibitory MAO
Jednoczesne stosowanie cytalopramu i inhibitorów MAO może prowadzić do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, w tym zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.3).
Zgłaszano przypadki poważnych, niekiedy prowadzących do śmierci, reakcji u pacjentów stosujących leki z grupy SSRI w skojarzeniu z inhibitorami MAO, w tym nieodwracalnym inhibitorem MAO – selegininą i odwracalnymi inhibitorami MAO – linezolidem i moklobemidem, jak również u pacjentów, którzy ostatnio zakończyli leczenie lekami SSRI i rozpoczęli stosowanie inhibitorów MAO.

W niektórych przypadkach występowały objawy przypominające zespół serotoninowy.
Objawy interakcji substancji czynnej z inhibitorem MAO obejmują: hipertermię, sztywność, mioklonie, niestabilność układu autonomicznego z możliwymi szybkimi wahaniami parametrów życiowych, zmiany stanu psychicznego obejmujące splątanie, drażliwość i skrajne pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączkę (patrz punkt 4.3).

Wydłużenie odstępu QT
Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pomiędzy cytalopramem i innymi produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT. Nie można wykluczyć działania addytywnego cytalopramu i tych produktów leczniczych. W związku z tym skojarzone podawanie cytalopramu z produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT, takimi jak leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwdrobnoustrojowe (np. sparfloksacyna, moksyfloksacyna, produkty lecznicze erytromycyny do podawania dożylnego, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna), itp., jest przeciwwskazane.

Pimozyd
Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 2 mg pimozydu pacjentom leczonym racemicznym cytalopramem w dawce 40 mg/dobę przez 11 dni spowodowało zwiększenie AUC i C_{max} pimozydu, chociaż nie konsekwentnie przez całe badanie. Jednoczesne podawanie pimozydu i cytalopramu powodowało średnie wydłużenie odstępu QT średnio o 10 milisekund. Ze względu na interakcję odnotowaną w przypadku zastosowania małych dawek pimozydu, jednoczesne podawanie cytalopramu i pimozydu jest przeciwwskazane.

<u>*Terapie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności podczas stosowania*</u>

Selegilina (selektywny inhibitor MAO-B)
Badanie interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, z jednoczesnym podawaniem cytalopramu (20 mg na dobę) i selegiliny (10 mg na dobę), nie wykazało klinicznie istotnych interakcji. Jednoczesne stosowanie cytalopramu i selegiliny (w dawkach powyżej 10 mg na dobę) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Serotoninergiczne produkty lecznicze
Lit i tryptofan
Interakcji farmakodynamicznych nie stwierdzono w badaniach klinicznych, gdy cytalopram podawano jednocześnie z litem. Istnieją jednak doniesienia o nasileniu działań, gdy leki z grupy SSRI podawano z litem lub tryptofanem, w związku z czym jednoczesne stosowanie cytalopramu z tymi produktami leczniczymi powinno być podejmowane z zachowaniem ostrożności. Należy kontynuować prowadzenie rutynowej kontroli stężenia litu we krwi.

Jednoczesne stosowanie z serotonergicznymi produktami leczniczymi np. opioidami (w tym tramadolem) i tryptanami (w tym sumatryptanem i oksytryptanem) może prowadzić do nasilenia działania związanego z przekaźnictwem 5-HT. Do czasu uzyskania dalszych informacji nie zaleca się jednoczesnego stosowania cytalopramu i agonistów 5-HT, takich jak sumatryptan i inne tryptany (patrz punkt 4.4).

Ziele dziurawca zwyczajnego
Mogą wystąpić dynamiczne interakcje między lekami z grupy SSRI a zielem dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), powodujące nasilenie działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Interakcje farmakokinetyczne nie zostały zbadane.

Krwotoki
Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów leczonych jednocześnie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi lub produktami leczniczymi wpływającymi na czynność płytek krwi, takimi jak

niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy, dipirydamol, tyklopidyna lub innymi lekami (np. atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi), które mogą zwiększać ryzyko krwotoków (patrz punkt 4.4).

ECT (ang. Electroconvulsive Therapy) terapia elektrowstrząsowa
Brak badań klinicznych określających ryzyko lub korzyści związane ze skojarzonym stosowaniem terapii elektrowstrząsowej (ECT) i cytalopramu (patrz punkt 4.4).

Alkohol
Nie wykazano interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych pomiędzy cytalopramem i alkoholem. Jednakże nie zaleca się jednoczesnego stosowania cytalopramu z alkoholem.

Produkty lecznicze powodujące wystąpienie hipokaliemii/hipomagnezemii
Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wywołujących hipokaliemię/hipomagnezemię, ponieważ stany te zwiększają ryzyko wystąpienia złośliwych arytmii (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy
Leki z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, mogących obniżać próg drgawkowy (np. leki przeciwdepresyjne (SSRI), neuroleptyki (tioksanteny i butyrofenony), meflokina, bupropion i tramadol).

Interakcje farmakokinetyczne
Biotransformacja cytalopramu do demetylocytalopramu dokonuje się za pośrednictwem izoenzymów cytochromu P-450: CYP2C19 (ok. 38%), CYP3A4 (ok. 31%) i CYP2D6 (ok. 31%). Fakt, że cytalopram jest metabolizowany przez więcej niż jeden izoenzym CYP oznacza, że hamowanie jego biotransformacji jest mniej prawdopodobne, ponieważ hamowanie jednego enzymu może być kompensowane przez drugi. Dlatego też istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że jednoczesne podawanie cytalopramu z innymi produktami leczniczymi w praktyce klinicznej wywoła reakcje farmakokinetyczne produktów leczniczych.

Pokarm
Nie zgłaszano wpływu pokarmu na wchłanianie ani na inne właściwości farmakokinetyczne cytalopramu.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę cytalopramu
Jednoczesne stosowanie z ketokonazolem (silnym inhibitorem CYP3A4) nie spowodowało zmiany właściwości farmakokinetycznych cytalopramu.

Badanie interakcji farmakokinetycznych litu i cytalopramu nie wykazało żadnych interakcji farmakokinetycznych (patrz także wyżej).

Cymetydyna
Cymetydyna, znany inhibitor enzymów, wywołała niewielki wzrost średniego stężenia cytalopramu w stanie stacjonarnym. Zaleca się zatem zachowanie ostrożności podczas podawania dużych dawek cytalopramu w skojarzeniu z dużymi dawkami cymetydyny.
Jednoczesne stosowanie escytalopramu (aktywnego enancjomeru cytalopramu) z omeprazolem w dawce 30 mg raz na dobę (inhibitor CYP2C19) spowodowało umiarkowane (około 50%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu.
Należy zatem zachować ostrożność w przypadku podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazolem, ezomeprazolem, flukonazolem, fluwoksaminą, lanzoprazolem, tyklopidyną) lub cymetydyną. Konieczne może być zmniejszenie dawki cytalopramu na podstawie wyników monitorowania działań niepożądanych podczas leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania cytalopramu z produktami leczniczymi, które są głównie metabolizowane przez ten enzym i mają wąski indeks terapeutyczny, np. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowane w niewydolności serca) lub niektórymi produktami leczniczymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, które są głównie metabolizowane przez CYP2D6, np. lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub lekami przeciwpsychotycznymi, takimi jak risperidon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawkowania.

W porównaniu z innymi znaczącymi inhibitorami enzymów z grupy SSRI, cytalopram i demetylocytalopram nie odgrywają właściwie roli jako inhibitory CYP2C9, CYP2E1 i CYP3A4, i są zaledwie słabymi inhibitorami CYP1A2, CYP2C19 i CYP2D6.

Metoprolol
Jednoczesne stosowanie z metoprololem spowodowało dwukrotne zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu, ale nie spowodowało statystycznie znaczącego wzrostu wpływu metoprololu na ciśnienie tętnicze krwi i rytm serca.
Badanie interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych przy jednoczesnym podawaniu cytalopramu i metoprololu (substratu CYP2D6) wykazało dwukrotny wzrost stężenia metoprololu, ale nie spowodowało statystycznie znaczącego wzrostu wpływu metoprololu na ciśnienie krwi i częstość akcji serca u zdrowych ochotników.

Lewomepromazyna, digoksyna, karbamazepina
Nie obserwowano zmian właściwości farmakokinetycznych lub jedynie bardzo małe zmiany, bez znaczenia klinicznego, gdy cytalopram podawano w skojarzeniu z substratami CYP1A2 (klozapiną i teofiliną), CYP2C9 (warfaryną), CYP2C19 (imipraminą i mefenytoiną), CYP2D6 (sparteiną, imipraminą, amitryptyliną, rysperydonem), oraz z substratami CYP3A4 (warfaryną, karbamazepiną (i jej metabolitem epoksydem karbamazepiny) i triazolamem).

Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy cytalopramem i lewomepromazyną, lub digoksyną (co oznacza, że cytalopram nie indukuje ani nie hamuje glikoproteiny P).

Dezypramina, imipramina
W badaniach farmakokinetycznych nie wykazano żadnego wpływu na poziom cytalopramu lub imipraminy, chociaż stężenie dezypraminy, głównego metabolitu imipraminy, uległo zwiększeniu. W przypadku skojarzenia dezypraminy z cytalopramem zaobserwowano wzrost stężenia dezypraminy w osoczu. Konieczne może być zmniejszenie dawki dezypraminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Duża ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (ponad 2 500 ujawnionych wyników) wskazuje na brak toksyczności powodującej wady rozwojowe płodu/noworodka. Jednakże, nie należy stosować cytalopramu w czasie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne i tylko po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Noworodki należy obserwować, jeśli matka kontynuuje stosowanie cytalopramu w późniejszych etapach ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. W czasie ciąży należy unikać nagłego odstawienia produktu.

U noworodków, których matki w późniejszych etapach ciąży przyjmowały leki z grupy SSRI/SNRI, mogą wystąpić następujące objawy: zaburzenia oddechowe, sinica, bezdech, napady drgawkowe, wahania temperatury ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, hiperrefleksja, drżenie, drżączka, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być zarówno wynikiem działania na układ serotoninergiczny lub objawami

odstawienia. W większości przypadków powikłania pojawiają się natychmiast lub wkrótce (< 24 h) po porodzie.

Dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie leków z grupy SSRI w ciąży, szczególnie w późnym etapie ciąży, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. *Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn*, PPHN). Obserwowanie ryzyko wynosi około 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej wystąpić mogą 1-2 przypadki PPHN na 1000 ciąż.

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI/SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Karmienie piersią
Cytalopram przenika do mleka matki. Ocenia się, że karmione piersią niemowlę otrzyma około 5% dobowej dawki dla matki w przeliczeniu na masę ciała (mg/kg mc.). U niemowląt nie obserwowano żadnych objawów lub obserwowano jedynie objawy o małym znaczeniu. Dostępne dane nie wystarczają jednak do oceny zagrożenia dla dziecka. Zaleca się zachowanie ostrożności.

Płodność
Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że cytalopram może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3).
Z opisów przypadków stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający.
Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Citalopram Medreg wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Psychoaktywne produkty lecznicze mogą ograniczać zdolność do podejmowania decyzji i reagowania w nagłych wypadkach. Pacjentów należy poinformować o tych działaniach i ostrzec, że może to mieć wpływ na ich zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania cytalopramu na ogół są łagodne i przemijające. Najczęściej występują podczas pierwszego tygodnia lub dwóch pierwszych tygodni leczenia i zwykle ich nasilenie następnie się zmniejsza. Działania niepożądane przedstawiono wg klasyfikacji MedDRA.

Zależność od dawki stwierdzono dla następujących działań niepożądanych: zwiększona potliwość, suchość w ustach, bezsenność, senność, biegunka, nudności i zmęczenie.

Tabela przedstawia odsetek działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków z grupy SSRI i (lub) cytalopramu zaobserwowanych u > 1% pacjentów w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą kontrolowanych placebo lub po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania określono jako: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/1 000), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	Trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Częstość nieznana	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Rzadko	Hiponatremia
	Częstość nieznana	Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Pobudzenie, obniżone libido, lęk, nerwowość, stany splątania, zaburzenie orgazmu (kobiety), nietypowe sny
	Niezbyt często	Agresja, depersonalizacja, omamy, mania
	Częstość nieznana	Atak paniki, bruksizm, niepokój, myśli samobójcze, zachowania samobójcze[1]
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność, bezsenność, ból głowy
	Często	Drżenie, parestezje, zawroty głowy, zaburzenia uwagi
	Niezbyt często	Omdlenia
	Rzadko	Napady drgawkowe grand mal, dyskineza, zaburzenia smaku
	Częstość nieznana	Drgawki, zespół serotoninowy, zaburzenia pozapiramidowe, akatyzja, zaburzenia ruchowe
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic
	Częstość nieznana	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Bradykardia, tachykardia
	Częstość nieznana	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, arytmia komorowa włącznie z *torsade de pointes*
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	Krwotok
	Częstość nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Ziewanie
	Częstość nieznana	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość w ustach, nudności
	Często	Biegunka, wymioty, zaparcia
	Częstość nieznana	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytu)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Zapalenie wątroby
	Częstość nieznana	Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zwiększona potliwość
	Często	Świąd
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, plamica, nadwrażliwość na światło
	Częstość nieznana	Wybroczyny, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zatrzymanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Impotencja, zaburzenia wytrysku, brak wytrysku
	Niezbyt często	Kobieta: Krwotok miesiączkowy
	Częstość nieznana	Kobieta: Krwotok maciczny, krwotok poporodowy[2] Mężczyzna: Priapizm, mlekotok
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie
	Niezbyt często	Obrzęk
	Rzadko	Gorączka

Liczba pacjentów: cytalopram/placebo = 1 346/545

[1] Przypadki myśli i zachowań samobójczych zgłaszano podczas terapii cytalopramem lub zaraz po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).
[2] Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI/SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Wydłużenie odstępu QT
Przypadki wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowej, włącznie z *torsade de pointes*, były zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, głównie u pacjentów płci żeńskiej, z hipokaliemią lub z wcześniej istniejącym wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).

Złamania kości
Badania epidemiologiczne prowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. *Tricyclic Antidepressants*, TCA). Mechanizm prowadzący do tego ryzyka nie jest znany.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)
Odstawienie cytalopramu (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenia, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, niestabilność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają małe lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się dłużej. W przypadku, gdy stosowanie cytalopramu nie jest już wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie leku przez zmniejszanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność
Kompleksowe dane kliniczne dotyczące przedawkowania cytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach odnoszą się do jednoczesnego przedawkowania innych leków i (lub) alkoholu.

Informowano o przypadkach śmiertelnych po przedawkowaniu samego cytalopramu; jednak w większości przypadków zgon nastąpił na skutek przedawkowania jednocześnie stosowanych leków.

Objawy
Po przedawkowaniu cytalopramu obserwowano następujące objawy: drgawki, tachykardię, senność, wydłużenie odstępu QT, śpiączkę, wymioty, drżenia, niedociśnienie tętnicze, zatrzymanie akcji serca, nudności, zespół serotoninowy, pobudzenie, bradykardię, zawroty głowy, blok odnogi pęczka Hisa, poszerzenie zespołu QRS, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie źrenic, częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*, stupor, pocenie się, sinicę, hiperwentylację i arytmię przedsionkową i komorową.

Leczenie
Nie ma swoistego antidotum dla cytalopramu. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące czynności życiowe. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego, leków przeczyszczających działających osmotycznie (takich jak siarczan sodu) oraz płukanie żołądka. W razie zaburzeń przytomności pacjenta należy intubować. Zaleca się monitorowanie EKG i czynności życiowych.
Monitorowanie EKG jest zalecane w razie przedawkowania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca/bradyarytmią, u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze wydłużające odstęp QT lub u pacjentów ze zmienionym metabolizmem, np. z zaburzeniami czynności wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, kod ATC: N06AB04

Mechanizm działania
Badania biochemiczne i behawioralne wykazały, że cytalopram jest silnym inhibitorem wychwytu serotoniny (5-HT). Długotrwałe leczenie cytalopramem nie wywołuje tolerancji na hamowanie wychwytu 5-HT.

Cytalopram jest bardzo selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) z minimalnym wpływem lub zupełnie pozbawiony wpływu na wychwyt noradrenaliny (NA), dopaminy (DA) i kwasu γ-aminomasłowego (GABA).

Cytalopram nie ma powinowactwa lub ma bardzo niewielkie powinowactwo do wielu receptorów, w tym receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_2, DA D_1 i D_2, adrenergicznych α_1, α_2 i β, histaminowych H_1, muskarynowych cholinergicznych, benzodiazepinowych i opioidowych.

Głównymi metabolitami cytalopramu są wszystkie leki z grupy SSRI, ale siła i wybiórczość ich działania jest mniejsza niż cytalopramu. Wskaźniki selektywności metabolitów są jednak większe niż wielu nowszych leków z grupy SSRI. Metabolity nie przyczyniają się do ogólnego działania przeciwdepresyjnego.

Działanie farmakodynamiczne
Skrócenie fazy REM (ang. *Rapid Eye Movement*) snu uznawane jest za przejaw działania przeciwdepresyjnego. Podobnie jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inne leki z grupy SSRI i inhibitory MAO, cytalopram skraca fazę snu REM i wydłuża fazę wolnofalową.

Choć cytalopram nie wiąże się z receptorami opioidowymi, nasila jednak działanie przeciwbólowe powszechnie stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych.

U ludzi cytalopram nie zaburza sprawności poznawczej (funkcji intelektualnej) i psychoruchowej i nie ma działania uspokajającego lub wywiera je w minimalnym stopniu, również w skojarzeniu z alkoholem.

Cytalopram nie zmniejszał wydzielania śliny w badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki, przeprowadzonym u ochotników i w żadnym z badań u zdrowych ochotników cytalopram nie wpłynął istotnie na parametry czynności serca i naczyń. Cytalopram nie wywiera wpływu na stężenie hormonu wzrostu w surowicy. Cytalopram, podobnie jak inne leki z grupy SSRI, może zwiększać stężenie prolaktyny w osoczu, co jest efektem wtórnym do stymulującej prolaktynę roli serotoniny i nie ma znaczenia klinicznego.

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu EKG u zdrowych osób, zmiana odstępu QT w stosunku do stanu wyjściowego (korekta metodą Friderica) wyniosła 7,5 (90% CI 5,9-9,1) milisekund po dawce 20 mg na dobę i 16,7 (90%CI 15,0-18,4) milisekund po dawce 60 mg na dobę (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Cytalopram wchłania się nieomal całkowicie i niezależnie od przyjmowanych pokarmów (średnia wartość T_{max} 3 godziny).
Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 80%.

Dystrybucja
Pozorna objętość dystrybucji $(V_d)_\beta$ wynosi około 12-17 L/kg. Cytalopram i jego główne metabolity wiążą się z białkami osocza w mniej niż 80%.

Metabolizm
Cytalopram jest metabolizowany do aktywnych metabolitów: demetylocytalopramu, didemetylocytalopramu, N-tlenku cytalopramu i nieaktywnej deaminowanej pochodnej kwasu propionowego. Wszystkie aktywne metabolity są również selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, choć słabszymi od leku macierzystego. Cytalopram w postaci niezmienionej jest głównym związkiem obecnym w osoczu. Stężenia demetylocytalopramu i didemetylocytalopramu wynoszą zazwyczaj odpowiednio 30-50% i 5-10% stężenia cytalopramu. Biotransformacja cytalopramu do demetylocytalopramu dokonuje się przy udziale cytochromu CYP2C19 (ok. 38%), CYP3A4 (ok. 31%) i CYP2D6 (ok. 31%).

Eliminacja
Okres półtrwania w fazie eliminacji ($T_{½\beta}$) wynosi około 1,5 dnia, a ogólnoustrojowy klirens w osoczu cytalopramu (Cl_S) wynosi około 0,3-0,4 L/min, a po podaniu doustnym klirens w osoczu wartość (Cl_{oral}) wynosi około 0,4 L/min.
Cytalopram jest wydalany głównie przez wątrobę (85%), a pozostała część (15%) przez nerki; 12-23% dawki dobowej wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej cytalopramu. Klirens wątrobowy (resztkowy) wynosi około 0,3 L/min, a klirens nerkowy około 0,05-0,08 L/min.

Liniowość
Farmakokinetyka ma przebieg liniowy. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są po 1-2 tygodniach. Średnie stężenia wynoszące 300 nmol/L (165-405 nmol/L) osiągane są przy dawce dobowej 40 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
U pacjentów w podeszłym wieku wykazano dłuższy okres półtrwania (1,5-3,75 dni) oraz zmniejszenie wartości klirensu (0,08-0,3 L/min) spowodowane wolniejszym metabolizmem. Wartości stężeń w stanie stacjonarnym były około dwa razy wyższe u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu do młodszych pacjentów leczonych tą samą dawką.

Zaburzenia czynności wątroby
Cytalopram jest eliminowany wolniej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.
Okres półtrwania cytalopramu jest około dwa razy dłuższy, a stężenia cytalopramu w stanie stacjonarnym po danej dawce około dwa razy większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

Zaburzenia czynności nerek
Cytalopram eliminowany jest wolniej u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek, co nie wpływa istotnie na farmakokinetykę cytalopramu. Obecnie nie są dostępne informacje dotyczące leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min).

Polimorfizm
Badania *in vivo* wykazały, że metabolizm cytalopramu nie wykazuje kliniczne istotnego polimorfizmu oksydacji sparteiny/debryzochiny (CYP2D6). W przypadku CYP2C19, w ramach środków ostrożności, u osób ze znanym spowolnionym metabolizmem należy rozważyć dawkę początkową 10 mg (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność
Cytalopram wykazuje małą ostrą toksyczność.

Przewlekła toksyczność
W badaniach toksyczności przewlekłej nie stwierdzono żadnych niepokojących wyników dla terapeutycznego zastosowania cytalopramu.

Badania nad wpływem na reprodukcję
Na podstawie danych z badań toksycznego wpływu na reprodukcję (segment I, II i III) nie ma powodu, aby mieć szczególne obawy dotyczące stosowania cytalopramu u kobiet w wieku rozrodczym.

Badania embriotoksyczności na szczurach, którym podawano dawkę 56 mg/kg mc. na dobę, które powodującą działanie toksyczne u samicy, wykazały wady rozwojowe kości kręgosłupa i żeber. Stężenie w osoczu samicy było wtedy 2-3 razy większe od stężenia leczniczego u człowieka. U szczurów cytalopram nie miał żadnego wpływu na płodność, ciążę i rozwój pourodzeniowy, ale zmniejszał urodzeniową masę ciała potomstwa.
Cytalopram i jego metabolity osiągają u płodu stężenie 10-15 razy większe od stężenia w osoczu samicy. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania leku u kobiet w ciąży i karmiących piersią jest ograniczone.

Dane z badań na zwierzętach wykazały, że cytalopram powoduje zmniejszenie wskaźnika płodności i wskaźnika ciąży, zmniejszenie liczby implantacji i nieprawidłowe plemniki przy ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję u ludzi.

Potencjał mutagenny i rakotwórczy
Cytalopram nie ma działania mutagennego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Kopowidon
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Tytanu dwutlenek (E 171)
Hypromeloza 2910, 3 mPas (E 464)
Hypromeloza 2910, 6 mPas (E 464)
Makrogol 400 (E 1521)
Polisorbat 80 (E 433)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczysty blister z folii PVC/PVdC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 14, 20, 28, 30, 60, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO