

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Citronil, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 10 mg cytalopramu (*Citalopramum*) w postaci cytalopramu bromowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (około 23 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Opis tabletek: białe, dwuwypukłe, okrągłe, tabletki powlekane, oznakowane „A” na jednej stronie i „05” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Epizody ciężkiej depresji.
- Lęk napadowy z agorafobią lub bez agorafobii.
- Zapobieganie nawrotom epizodów depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Depresja:

Dorośli:

Cytopram należy podawać w pojedynczej dawce doustnej 20 mg na dobę.

W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć maksymalnie do 40 mg na dobę.

Lęk napadowy:

Dorośli:

W pierwszym tygodniu leczenia należy podawać pojedynczą dawkę doustną 10 mg, a następnie zwiększyć dawkę do 20 mg na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć maksymalnie do 40 mg na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku należy zmniejszyć dawkę do połowy zalecanej dawki, np. 10–20 mg na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową dla pacjentów w podeszłym wieku wynosi 20 mg.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować cytalopramu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek:

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki. Brak jest wystarczających danych na temat leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby:

W ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia zaleca się dawkę początkową 10 mg na dobę u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę. Zaleca się dodatkową ostrożność przy zwiększaniu dawki u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci ze słabym metabolizmem z udziałem CYP2C19:

U pacjentów z rozpoznanym słabym metabolizmem z udziałem CYP2C19 zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę przez pierwsze 2 tygodnie leczenia. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Czas trwania leczenia

Działanie przeciwdepresyjne zazwyczaj uzyskuje się po 2 -4 tygodniach stosowania. Czas leczenia wynosi zazwyczaj 6 miesięcy po ustąpieniu objawów depresji. U pacjentów z nawracającą depresją (jednobiegunową) leczenie podtrzymujące może trwać nawet kilka lat, aby zapobiec nowym epizodom.

Maksymalną skuteczność cytalopramu w leczeniu zaburzenia lękowego z napadami lęku osiąga się po około 3 miesiącach. W zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta kontynuowanie leczenia może być konieczne przez kilka miesięcy.

Cytalopram należy odstawiać stopniowo. Zaleca się by dawkę zmniejszać stopniowo przez okres 1-2 tygodni.

Objawy z odstawienia po przerwaniu leczenia:

Należy unikać nagłego odstawienia leku. W razie przerwania leczenia cytalopramem dawkę należy zmniejszać stopniowo przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów z odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli wystąpią uciążliwe objawy po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia, można rozważyć powrót do poprzednio stosowanej dawki. Następnie lekarz może stopniowo zmniejszać dawkę, jednak w dłuższym okresie czasu.

Sposób podawania

Citronil należy stosować doustnie raz na dobę, rano lub wieczorem. Tabletki należy popijać płynem i przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nie stosować cytalopramu u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory monoaminooksydazy (MAO), w tym selegilinę w dawce większej niż 10 mg na dobę. Nie należy rozpoczynać leczenia cytalopramem wcześniej niż po upływie dwóch tygodni po przerwaniu leczenia nieodwracalnymi inhibitorami MAO lub przed upływem czasu wskazanego w Charakterystyce Produktu Leczniczego po przerwaniu leczenia odwracalnym inhibitorem MAO. Przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem MAO, powinno upłynąć co najmniej 7 dni od zakończenia leczenia cytalopramem (patrz punkt 4.5).
- Stosowanie cytalopramu w skojarzeniu z linezolidem jest przeciwwskazane, o ile nie ma możliwości ścisłej obserwacji pacjenta i monitorowania ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).
- Cytalopram jest przeciwwskazany u pacjentów z wydłużonym odcinkiem QT lub wrodzonym zespołem długiego QT.

- Cytalopram jest przeciwwskazany u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wydłużające odcinek QT (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo/myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby:

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zachowań związanych z samobójstwem). Takie ryzyko utrzymuje się do wystąpienia istotnej klinicznie remisji. W początkowych etapach leczenia należy uważnie obserwować pacjenta, gdyż przez pierwsze kilka tygodni mogą nie wystąpić objawy istotnej poprawy stanu klinicznego. Należy uważnie obserwować pacjentów podczas leczenia przez pierwszych kilka tygodni lub dłużej, aż do wystąpienia takiej poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnej fazie zdrowienia. Należy przepisywać niewielką ilość tabletek cytalopramu, w celu zmniejszenia ryzyka przedawkowania.

Inne zaburzenia psychiczne, które stanowią wskazanie do stosowania cytalopramu, mogą również być związane ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. Dodatkowo, stany te mogą współistnieć z epizodami ciężkiej depresji. Dlatego podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi powinno się zachować takie same środki ostrożności, jak w leczeniu pacjentów z ciężką depresją.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka.

Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności natychmiastowego zwrócenia się po poradę do lekarza.

Odwracalne, selektywne inhibitory MAO-A:

Jednoczesne stosowanie cytalopramu i inhibitorów MAO-A ogólnie nie jest zalecane, ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

Więcej informacji na temat leczenia skojarzonego cytalopramem z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami MAO znajduje się w punkcie 4.5.

Leki serotoninergiczne:

Cytalopramu nie należy stosować jednocześnie z lekami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak sumatryptan i inne tryptany, tramadol, buprenorfina, oksytryptan, tryptofan.

Cukrzyca:

U pacjentów z cukrzycą konieczne może okazać się dostosowanie dawki insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych, ponieważ leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) mogą zmieniać profil glikemii.

Napady drgawek:

Napady drgawek stanowią potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych. Należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu u pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpiły drgawki. Cytalopramu nie należy stosować u pacjentów z niestabilną padaczką, natomiast pacjentów z kontrolowaną padaczką otrzymujących cytalopram należy dokładnie obserwować. W

przypadku zwiększenia częstości występowania napadów drgawek, należy zaprzestać stosowania produktu.

Leczenie elektrowstrząsami:

Istnieje niewiele danych klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania cytalopramu i leczenia elektrowstrząsami, dlatego zalecana jest ostrożność.

Mania:

U pacjentów z zaburzeniami maniakalno-depresyjnymi może wystąpić zmiana w kierunku fazy manii. U pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie, cytalopram należy stosować ostrożnie. Należy zaprzestać stosowania produktu u pacjenta, u którego rozpoczyna się faza maniakalna.

Krwotok:

Podczas leczenia lekami z grupy SSRI donoszono o przedłużonych krwawieniach i (lub) wystąpieniu nieprawidłowych krwawień, takich jak: wybroczyny, krwotoki z narządów rodnych, krwawienia z przewodu pokarmowego i inne krwawienia w obrębie błon śluzowych lub skóry (patrz punkt 4.8). Zalecana jest ostrożność w przypadku pacjentów stosujących leki z grupy SSRI, szczególnie w skojarzeniu z lekami wpływającymi na czynność płytek krwi bądź zwiększającymi ryzyko wystąpienia krwawień, jak również u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Zespół serotoninowy:

U pacjentów stosujących leki z grupy SSRI donoszono o rzadkich przypadkach wystąpienia zespołu serotoninowego. Wystąpienie takich objawów jak pobudzenie, drżenie, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia może wskazywać na rozwój tego zespołu. W przypadku wystąpienia wymienionych objawów należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu i zastosować leczenie objawowe.

Psychoza:

U pacjentów z psychozami i depresją cytalopram może nasilać objawy psychiatryczne.

Niewydolność nerek:

Nie zaleca się stosowania cytalopramu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), ponieważ nie ma danych dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2) oraz ściśle kontrolować czynność wątroby.

Hiponatremia:

Rzadko, głównie u kobiet w podeszłym wieku, donoszono o wystąpieniu hiponatremii, prawdopodobnie w związku z zespołem niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Objawy te zazwyczaj ustępują po zaprzestaniu leczenia.

Ziele dziurawca:

W przypadku jednoczesnego stosowania cytalopramu i preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą częściej występować działania niepożądane. Z tego powodu nie należy równocześnie stosować cytalopramu i preparatów zawierających ziele dziurawca (patrz punkt 4.5).

Lęk paradoksalny:

Niektórzy pacjenci z zaburzeniami lękowymi, na początku stosowania leków przeciwdepresyjnych mogą doświadczyć nasilenia objawów lękowych. Ta paradoksalna reakcja zwykle ustępuje w ciągu pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa

wystąpienia paradoksalnej reakcji lękowej zaleca się zastosowanie małej dawki początkowej (patrz punkt 4.2).

Na początku leczenia może wystąpić bezsenność oraz pobudzenie. Objawy te ustępują po odpowiednim dostosowaniu dawki cytalopramu.

Wydłużenie odcinka QT:

Cytalopram może powodować wydłużenie odcinka QT, w zależności od dawki. Przypadki wydłużenia odcinka QT oraz komorowego zaburzenia rytmu, obejmujące *torsade de pointes*, odnotowano po wprowadzeniu produktu do obrotu głównie u pacjentów płci żeńskiej z hipokaliemią lub z wcześniej istniejącym wydłużeniem odcinka QT, lub z 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 po niedawno przeżytym ostrym zawale serca lub też z niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia zwiększają ryzyko złośliwych arytmii i należy je wyrównać przed rozpoczęciem leczenia cytalopramem.

W przypadku pacjentów ze stabilną chorobą serca przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć wykonanie EKG.

W przypadku wystąpienia arytmii serca w okresie leczenia cytalopramem należy przerwać leczenie oraz wykonać banie EKG.

Aktyzja/niepokój psychoruchowy:

Stosowanie leków z grupy SSRI lub SNRI (inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) było związane z rozwojem aktyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub trudnym do zniesienia niepokojem i potrzebą poruszania się, powiązaną z niemożnością spokojnego siedzenia lub stania. Wystąpienie tych objawów jest najbardziej prawdopodobne w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których rozwiną się takie objawy, zwiększanie dawki może być niekorzystne.

Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia:

Objawy z odstawienia po przerwaniu leczenia występują często, szczególnie, jeśli leczenie przerwano nagle (patrz punkt 4.8). W badaniu klinicznym produktu cytalopram, dotyczącym zapobiegania nawrotom choroby po przerwaniu leczenia cytalopramem, obserwowano działania niepożądane u 40% pacjentów w porównaniu do 20% u pacjentów nadal otrzymujących cytalopram. Ryzyko wystąpienia objawów z odstawienia może zależeć od paru czynników, w tym od czasu leczenia i stosowanej dawki oraz szybkości zmniejszania dawki. Obserwowano następujące objawy wynikające z odstawienia leków z grupy SSRI i (lub) SNRI: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i wrażenie przesycenia prądem), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia sennie), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość, zaburzenia widzenia. Ogólnie, objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Zwykle występują w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, ale były bardzo rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy przypadkowo nie przyjęli dawki leku. Zwykle objawy te są samoograniczające i ustępują w ciągu 2 tygodni, jednakże u niektórych pacjentów mogą być długotrwałe (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego też, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki leku przez okres kilku tygodni lub miesięcy w celu zaprzestania leczenia, zależnie od stanu klinicznego pacjenta (patrz „Objawy z odstawienia po przerwaniu leczenia” w punkcie 4.2).

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania:

Leki z grupy SSRI, w tym Citronil, mogą mieć wpływ na wielkość źrenicy powodując rozszerzenie źrenic. Efekt poszerzający źrenice może zmniejszyć kąt przesączania w oku powodując zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskrę z zamkniętym kątem przesączania, zwłaszcza u pacjentów

predysponowanych. Cytalopram należy stosować z ostrożnością u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, 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.

Dzieci i młodzież:

Nie należy stosować produktu Citronil u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych prowadzonych u dzieci i młodzieży, którym podawano leki przeciwdepresyjne, obserwowano zachowania samobójcze (próby oraz myśli samobójcze), a także wrogość (w szczególności agresję, zachowania buntownicze oraz gniew) częściej niż w grupie otrzymującej placebo. Jeżeli mimo to, w oparciu o potrzeby kliniczne, decyzja o leczeniu zostanie podjęta, pacjenta należy uważnie obserwować, czy nie występują u niego zachowania samobójcze. Ponadto nie ma danych dotyczących długotrwałego bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci i młodzieży dotyczącego jego wpływu na wzrost, dojrzewanie oraz rozwój poznawczy i rozwój zachowania.

Substancje pomocnicze:

Tabletki leku Citronil zawierają laktozę jednowodną. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek 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 podawania cytalopramu z moklobemidem i buspironem.

Przeciwwskazane leczenie skojarzone:

Inhibitory MAO

Jednoczesne podawanie cytalopramu i inhibitorów MAO może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, w tym zespołu serotoninowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Opisywano przypadki ciężkich działań niepożądanych, czasami zakończonych zgonem, u pacjentów otrzymujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny w skojarzeniu z inhibitorami monoaminooksydazy, włączając nieodwracalny inhibitor MAO selegilinę oraz odwracalne inhibitory MAO linezoid oraz moklobemid oraz u pacjentów, u których niedawno odstawiono selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i rozpoczęto podawanie inhibitorów MAO. Zgłoszono przypadki osób z objawami sugerującymi zespół serotoninowy. Objawy interakcji substancji czynnej z inhibitorami MAO obejmują: pobudzenie, drżenie, drgawki kloniczne mięśni oraz hipertermię.

Pimozyd

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 2 mg pimozynu pacjentom leczonym racemicznym cytalopramem w dawce 40 mg na dobę przez 11 dni powodowało zwiększenie wartości pola pod krzywą stężenie-czas (AUC) oraz stężenia maksymalnego pimozynu, nie było to jednak konsekwentne w całym badaniu. Równoczesne podawanie pimozynu i cytalopramu powodowało średnie wydłużenie

odstępu QTc o około 10 ms. W związku z interakcjami zgłaszanymi w przypadku zastosowania małych dawek pimozydu jednoczesne podawanie cytalopramu i pimozydu jest przeciwwskazane.

Wydłużenie odcinka QT:

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych dotyczących stosowania cytalopramu wraz z innymi lekami wydłużającymi odcinek QT. Nie można zatem wykluczyć addytywnego działania cytalopramu wraz z tymi lekami. Z tego względu przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie cytalopramu oraz produktów leczniczych wydłużających odcinek QT, takich jak leki przeciwartmicyjne klasy IA i III leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperidol), trójktywne antydepresanty, niektóre leki antybakteryjne (np. sparfloksacyna, moksifloksacyna, erytromycyna IV, pentamidyna, leczenie przeciwmalaryczne głównie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna).

Leczenie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności

Selegilina (selektywny inhibitor MAO-B)

W badaniu interakcji farmakokinetycznych i (lub) farmakodynamicznych, w którym cytalopram (20 mg na dobę) podawano w skojarzeniu z selegiliną, selektywnym inhibitorem MAO-B (10 mg na dobę) nie wykazano klinicznie istotnych interakcji. Jednoczesne stosowanie cytalopramu oraz selegiliny (w dawkach powyżej 10 mg na dobę) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Leki serotoninericzne

Podawanie cytalopramu w skojarzeniu z lekami serotoninericznymi (np. z tramadolem, buprenorfiną lub sumatryptanem) może prowadzić do nasilenia działania związanego z przekaznictwem receptorów serotoninowych (5-HT). Do czasu uzyskania bardziej szczegółowych danych nie zaleca się jednoczesnego stosowania cytalopramu i agonistów receptorów 5-HT z sumatryptanem i innymi tryptanami (patrz punkt 4.4).

Na poziomie farmakodynamicznym zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego podczas podawania cytalopramu z moklobemidem i buspironem.

Lit i tryptofan

Nie stwierdzono interakcji farmakodynamicznych w badaniach klinicznych, w których cytalopram podawano w skojarzeniu z litem. Donoszono jednak o nasileniu działania serotoninericznego, gdy selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny podawano z litem lub tryptofanem i dlatego skojarzone leczenie tymi produktami należy stosować ostrożnie. Należy rutynowo monitorować stężenie litu zgodnie ze zwykłymi zaleceniami.

Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy

Leki z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania innych leków mogących obniżać próg drgawkowy [np. leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe, SSRI), neuroleptyki (pochodne fenotiazyny, tioksantenu i butyrofenonu), meflochina, bupropion i tramadol].

Krwotok

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania cytalopramu z lekami przeciwzakrzepowymi (takimi jak warfaryna), lekami wpływającymi na czynność płytek krwi, takimi jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne, kwas acetylosalicylowy, dipirydamol, tyklopidyna lub innymi lekami zwiększającymi ryzyko krwawienia (np. niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) (patrz punkt 4.4).

Ziele dziurawca

W przypadku jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI i preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) częściej mogą występować działania niepożądane (patrz punkt 4.4). Nie zbadano interakcji farmakokinetycznych.

Alkohol

Nie oczekuje się występowania interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych cytalopramu z alkoholem. Jednak podczas stosowania cytalopramu nie należy pić alkoholu

Leczenie elektrowstrząsami

Nie istnieją badania kliniczne na temat zagrożenia lub korzyści związanych ze skojarzonym stosowaniem terapii elektrowstrząsowej i cytalopramu (patrz punkt 4.4).

Leki powodujące hipokaliemię/hipomagnezemię

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków wywołujących hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię, ponieważ podobnie jak cytalopram mogą one wydłużać odcinek QT i zwiększać ryzyko wystąpienia złośliwych zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Cytalopram jest metabolizowany do demetylocytalopramu za pośrednictwem izoenzymów układu cytochromu P-450: CYP2C19 (ok. 38%), CYP3A4 (ok. 31%) i CYP2D6 (ok. 31%). Ze względu na to, że cytalopram jest metabolizowany przez więcej niż jeden izoenzym CYP, hamowanie jego biotransformacji jest mniej prawdopodobne, jako że jeden enzym może być kompensowany przez inny. Z tego powodu podczas stosowania w praktyce klinicznej cytalopramu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, istnieje bardzo niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji farmakokinetycznych.

Nie należy spodziewać się farmakokinetycznych interakcji opartych na wiązaniu się cytalopramu z białkami osocza.

Stosowanie z pokarmem

Nie stwierdzono wpływu pokarmu na wchłanianie i inne właściwości farmakokinetyczne cytalopramu.

Wpływ innych substancji czynnych na farmakokinetykę cytalopramu:

Inhibitory CYP2C19

Jednoczesne podawanie escytalopramu (aktywny enancjomer cytalopramu) z 30 mg omeprazolu (inhibitor CYP2C19) raz na dobę powodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężeń escytalopramu w osoczu. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cytalopramu z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazolem, esomeprazolem, flukonazolem, fluwoksaminą, lanzoprazolem, tyklopidyną). Na podstawie obserwacji działań niepożądanych w trakcie jednoczesnego leczenia może być konieczne zmniejszenie dawki cytalopramu (patrz punkt 4.4).

Cymetydyna

Cymetydyna (silny inhibitor CYP2D6, 3A4 oraz 1A2) wywołała umiarkowane zwiększenie średniego stężenia leku w stanie stacjonarnym. Zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania cytalopramu i cymetydyny. Może zaistnieć konieczność zmiany dawki.

Metoprolol

Escytalopram (aktywny enancjomer cytalopramu) jest inhibitorem enzymu CYP2D6. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania cytalopramu z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP2D6 i cechującymi się wąskim indeksem terapeutycznym, np. z flekainidem, propafenonem i metoprololem (stosowanie w niewydolności serca), lub pewnymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, metabolizowanymi głównie przez CYP2D6, np. leki przeciwdepresyjne takie jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub leki przeciwpsychotyczne, takie jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawkowania.

Podawanie w skojarzeniu z ketokonazolem (silnym inhibitorem CYP3A4) nie spowodowało zmiany właściwości farmakokinetycznych cytalopramu.

Badanie interakcji farmakokinetycznych litu i cytalopramu nie wykazało żadnych interakcji farmakokinetycznych (patrz również powyżej).

Wpływ cytalopramu na farmakokinetykę innych substancji:

W porównaniu z innymi istotnymi selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny cytalopram i demetylocytopram nie odgrywają istotnej roli jako inhibitory CYP2C9, CYP2E1 i CYP3A4 i są tylko słabymi inhibitorami CYP1A2, CYP2C19 i CYP2D6.

Metoprolol

Badanie interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych w leczeniu skojarzonym cytalopramem i metoprololem (substratem CYP2D6) spowodowało dwukrotne zwiększenie stężenia metoprololu w surowicy. Nie zaobserwowano jednak klinicznie istotnego wpływu na ciśnienie tętnicze ani rytm serca.

Dezypramina, imipramina

W badaniu farmakokinetycznym nie stwierdzono wpływu na stężenie cytalopramu lub imipraminy, chociaż obserwowano zwiększenie stężenia dezypraminy, głównego metabolitu imipraminy. W przypadku jednoczesnego stosowania cytalopramu z dezypraminą występowało zwiększenie stężenia dezypraminy w osoczu. Może być wówczas konieczne zmniejszenie dawek dezypraminy.

Inne

Nie obserwowano zmian lub obserwowano tylko niewielkie 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 CYP3A4 (warfaryną, karbamazepiną (oraz jej metabolitem – epoksydem karbamazepiny) i triazolamem).

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych cytalopramu z lewomepromazyną lub digoksyną, (co wskazuje na to, że cytalopram nie powoduje zwiększenia stężenia glikoproteiny P ani jej nie hamuje).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Duża ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (ponad 2500 przypadków) nie wskazuje na toksyczność zaburzającą rozwój płodu ani noworodków. Cytopram można stosować w czasie ciąży, jeżeli istnieją do tego wskazania kliniczne, jednak należy wziąć pod uwagę poniższe zalecenia.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na płodność (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. U noworodków, których matki stosowały selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny podczas ciąży, obserwowano objawy z odstawienia. Cytopram nie powinien być stosowany podczas ciąży, chyba że w razie bezwzględnej konieczności. Jeśli produkt ma być stosowany podczas ciąży, należy zmniejszyć dawkę i jeśli to możliwe zaprzestać jego stosowania w ciągu ostatnich tygodni przed terminem porodu. Noworodki powinny być poddane obserwacji, jeśli cytopram był stosowany w późniejszych okresach ciąży, szczególnie w trzecim trymestrze. Należy unikać nagłego przerywania stosowania leku w czasie ciąży.

Jeśli w późniejszych okresach ciąży były stosowane leki z grupy SSRI i (lub) SNRI, u noworodka mogą wystąpić następujące objawy: zaburzenia oddychania, sinica, bezdech, drgawki, niestabilność temperatury ciała, trudności z pobieraniem pokarmu, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, wzmożenie odruchów, drżenie, nadmierne reagowanie na bodźce, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności ze spaniem. Objawy te mogą być związane z działaniem serotoninergicznym lub

objawami z odstawienia. W większości przypadków powikłania zaczynają się natychmiast lub niedługo (<24 godziny) po porodzie.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie leków z grupy SSRI podczas ciąży, zwłaszcza pod koniec ciąży, może zwiększać ryzyko wystąpienia przewlekłego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn, PPHN). Rzeczywiste ryzyko wystąpiło w około 5 przypadkach na 1000 ciąż. W populacji ogólnej występuje od 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Karmienie piersią

Cytalopram przenika do mleka kobiecego w małych ilościach. Ocenia się, że karmione piersią dziecko otrzyma około 5% dobowej dawki dla matki w przeliczeniu na masę ciała (mg/kg mc.). U niemowląt obserwowano jedynie niewielkie objawy lub w ogóle ich nie obserwowano. Dostępne dane nie wystarczają jednak do oceny zagrożenia dla dziecka. Korzyści z karmienia piersią powinny być większe niż potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka. Zaleca się ostrożność.

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 obsługiwanie maszyn

Cytalopram wpływa w niewielkim lub umiarkowanym stopniu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy mogą zaburzać zdolność oceny i szybkość reakcji w sytuacjach nagłych. Z tego powodu należy ostrzegać pacjentów o możliwości wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania cytalopramu zazwyczaj mają łagodny przebieg i są przemijające. Najczęściej występują w pierwszych tygodniach leczenia i zwykle później przemijają.

Zależność od dawki stwierdzono dla następujących działań niepożądanych: nasilone pocenie się, suchość w jamie ustnej, bezsenność, senność, biegunka, nudności i zmęczenie.

Tabela przedstawia odsetek działań niepożądanych związany ze stosowaniem selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i (lub) cytalopramu zaobserwowanych u $\geq 1\%$ pacjentów w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo lub po wprowadzeniu leku do obrotu. Częstości ich występowania są określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych podczas leczenia:

Klasyfikacja	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
--------------	---------------	--------	----------------	--------	---------------	-------------------

MedDRA						
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego						Nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne						Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała	Hiponatremia		Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu, zaburzenia koncentracji, koszmary senne, amnezja, lęk, osłabienie popędu płciowego, apatia, splątanie, zaburzenie orgazmu (u kobiet)	Agresja, depersonalizacja, omamy, mania, euforia, zwiększenie popędu płciowego			Napady panicznego lęku, bruksizm, niepokój, wyobrażenia samobójcze, zachowania samobójcze ²
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, bezsenność, ból głowy	Migrena, drżenie, parestezje, smaku zawroty głowy, zaburzenia koncentracji	Drgawki omdlenie	Napady drgawkowe grand mal, dyskineza, zaburzenia smaku		Drgawki, zespół serotoninowy, zaburzenia pozapiramidowe, akatyzyja, zaburzenia ruchowe
Zaburzenia oka	Zaburzenia akomodacji		Rozszerzenie źrenic			Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika		Szum w uszach				
Zaburzenia serca	Kołatanie serca		Bradykardia, tachykardia		Nadkomorowe zaburzenia rytmu	Wydłużenie odcinka QT ¹ , komorowe zaburzenia rytmu w tym <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie, nadciśnienie		Krwotok		Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ziewanie, nieżyt błony śluzowej nosa, zapalenie zatok	Kaszel			Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, suchość błony śluzowej jamy ustnej	Biegunka, zaparcia, niestrawność, wymioty, bóle brzucha, wzdęcia, zwiększone wydzielanie śliny				Krwawienia z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytnicy)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Zapalenie wątroby		Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zwiększona potliwość	Świąd	Pokrzywka, łysienie, wysypka,			Obrzęki naczynioruchowe, wybroczyny i inne

			plamica, nadwrażliwość na światło			krwawienia do skóry i tkanki podskórnej
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe, tkanki łącznej i kości		Bóle mięśni, bóle stawów				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia mikcji, wielomocz	Zatrzymanie moczu			
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi		Impotencja, zaburzenia wytrysku, niezdolność do wytrysku, bolesne miesiączkowanie, anorgazmia u kobiet	Kobiety: Krwotok miesiączkowy		Mlekotok	Kobiety: Krwotok maciczny Krwotok poporodowy ³ Mężczyźni: Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Zmęczenie	Obrzęk, złe samopoczucie	Gorączka		

Liczba pacjentów: Cytalopram/placebo = 1346/545

- ¹ Przypadki wydłużenia odcinka QT oraz komorowego zaburzenia rytmu, łącznie z *torsade de pointes*, odnotowano po wprowadzeniu produktu do obrotu, głównie u pacjentów płci żeńskiej z hipokaliemią lub z wcześniej istniejącym wydłużeniem odcinka QT lub z innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).
- ² Zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia cytalopramem, a także w krótkim czasie po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).
- ³ Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Przerwanie leczenia lekami z grupy SSRI i (lub) SNRI (szczególnie, gdy jest nagłe) zazwyczaj prowadzi do wystąpienia objawów z odstawienia. Obserwowano zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie przesycenia prądem), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senne), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalną, drażliwość, zaburzenia widzenia. Ogólnie objawy te są łagodne do umiarkowanych i samoograniczające, jednak u niektórych pacjentów mogą być poważne i (lub) długotrwałe. Dlatego, jeśli leczenie cytalopramem nie jest już konieczne, zaleca się stopniowe odstawianie leczenia poprzez zmniejszanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wpływ klasyfikacji

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. Mechanizm prowadzący do tego ryzyka nie jest znany.

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 do podmiotu odpowiedzialnego lub za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 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:

Dane kliniczne na temat przedawkowania cytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków lub alkoholu. Informowano o przypadkach zgonów po przedawkowaniu samego cytalopramu. W większości przypadków zgon był spowodowany jednak przedawkowaniem leków stosowanych równocześnie.

Objawy:

W zgłaszanych przypadkach przedawkowania cytalopramu zgłaszano następujące objawy: drgawki, tachykardię, senność, wydłużenie odstępu QT, śpiączkę, wymioty, drżenie, niedociśnienie tętnicze, zatrzymanie serca, nudności, zespół serotoninowy, pobudzenie, bradykardię, zawroty głowy, blok odnogi pęczka Hisa, poszerzenie zespołu QRS, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie źrenic, wielokształtny częstoskurcz komorowy (*torsade de pointes*), osłupienie, potliwość, sinicę, hiperwentylację oraz arytmie przedsionkową i komorową.

Postępowanie:

Nie ma swoistego antidotum dla cytalopramu. Zaleca się stosowanie ogólnego leczenia objawowego i podtrzymującego czynności organizmu. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego, działających osmotycznie środków przeczyszczających (takich jak siarczany sodu) oraz zastosowanie płukania żołądka. W razie upośledzenia świadomości, pacjenta należy zaintubować. Należy monitorować parametry życiowe. W przypadku przedawkowania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca/bradyarytmią, pacjentów stosujących jednocześnie leki wydłużające odcinek QT oraz u pacjentów ze zmienionym metabolizmem, np. zaburzeniami wątroby, zaleca się monitoring EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; kod ATC: N06AB04.

Cytalopram jest dwupierścieniową pochodną izobenzofuranu, chemicznie nie spokrewnioną z trójpierścieniowymi, czteropierścieniowymi ani innymi lekami przeciwdepresyjnymi. Cytalopram jest mieszaniną racemiczną, w której jeden z enancjomerów (postać S) jest substancją czynną farmakologicznie.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne leku jest związane przede wszystkim z silnym i selektywnym działaniem hamującym wychwyt zwrotny serotoniny (5-HT).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podczas długotrwałego leczenia cytalopramem nie występuje tolerancja na działanie hamujące wychwyt 5-HT. Cytalopram nie wpływa lub wpływa w niewielkim stopniu na wychwyt zwrotny noradrenaliny (NA), dopaminy (DA) i kwasu gamma-aminomasłowego (GABA).

Cytalopram nie wykazuje lub wykazuje w niewielkim stopniu powinowactwo do receptorów serotonergicznym 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminergicznym D₁ i D₂, adrenergicznym alfa₁, alfa₂ i beta, histaminergicznym H₁ i cholinergicznym (muskarynowych).

W podwójnie zaślepionym badaniu EKG kontrolowanym placebo przeprowadzonym u zdrowych osób, zmiana od punktu początkowego QTc (skorygowanie wg Fridericia) wynosiła 7,5 (90% CI 5,9-9,1) msec przy dawce 20 mg/doba i 16,7 (90% CI 15,0-18,4) msec przy dawce 60 mg na dobę (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cytalopram jest racematem, przy czym uważa się, że enancjomer S jest odpowiedzialny za działanie farmakodynamiczne. Dane farmakokinetyczne opracowano dla racematu.

Wchłanianie

Cytalopram wchłania się prawie całkowicie, niezależnie od obecności pokarmu. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w przybliżeniu po 4 godzinach od przyjęcia (zakres od 1 do 6 godzin). Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 80%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji (V_d) wynosi około 14 L/kg mc. (od 12 do 17). Około 80% cytalopramu i jego metabolitów wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Metabolitami cytalopramu są: demetylocytalopram, didemetylocytalopram, N-tlenek cytalopramu i pozbawiona grup aminowych pochodna kwasu propionowego. Oba główne metabolity cytalopramu: demetylocytalopram i didemetylocytalopram, są selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, o słabszym działaniu i mniej selektywnym charakterze niż cytalopram. Uznaje się jednak, że nie nasilają działania przeciwdepresyjnego cytalopramu.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($T_{1/2\beta}$) wynosi około 36 godzin (od 28 do 42 godzin). Klirens osoczowy cytalopramu (Cl_s) wynosi około 0,3 - 0,4 L/min. Cytalopram wydalaný jest głównie (85%) przez wątrobę, a pozostałe 15% - przez nerki. Od 12% (do 23%) dawki dobowej jest wydalané z moczem w postaci niezmienionej. Klirens metaboliczny cytalopramu wynosi około 0,3 L/min, a nerkowy – około 0,05-0,08 L/min.

Farmakokinetyka cytalopramu jest liniowa. Stężenie w osoczu w stanie równowagi dynamicznej ustala się po upływie 1-2 tygodni, choć stwierdzono czterokrotne różnice stężenia leku w osoczu występujące pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Nie wykazano jednak wyraźnej zależności pomiędzy stężeniem cytalopramu w osoczu krwi i działaniem leczniczym czy występowaniem działań niepożądanych.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku, w wyniku zmniejszonego metabolizmu, stwierdzono wydłużenie okresu półtrwania leku w osoczu krwi oraz zmniejszony klirens. Ekspozycja układowa (AUC) jest około 50% większa u osób w podeszłym wieku w porównaniu do zdrowych, młodych ochotników (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Wydalanie cytalopramu jest wolniejsze u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Okres półtrwania cytalopramu i jego stężenie w osoczu krwi w stanie stacjonarnym są około 2 razy większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (CL_{cr} 10 – 53 ml/min), obserwowano dłuższy okres półtrwania cytalopramu i nieznaczny wzrost ekspozycji. Nie badano stężenia metabolitów w osoczu, ale może ono być zwiększone (patrz punkt 4.2).

Polimorfizm

U pacjentów o słabym metabolizmie z udziałem enzymu CYP2C19, w porównaniu do pacjentów o silnym metabolizmie z udziałem tego enzymu, występowało dwukrotnie zwiększone stężenie escytalopramu w osoczu krwi. U pacjentów o słabym metabolizmie z udziałem enzymu CYP2D6 nie wykazano znaczących zmian w stężeniu leku w osoczu (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach nie wykazały szczególnego niebezpieczeństwa stosowania cytalopramu u ludzi. Stwierdzono to na podstawie standardowych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności przewlekłej, działania genotoksycznego i rakotwórczego. W badaniach toksyczności u szczurów po podaniu wielokrotnym, stwierdzono przypadki fosfolipidozy wielonarządowej. Stan ten, powodowany przez kilka amin lipofilnych, ma charakter przemijający i nie powoduje zaburzeń morfologicznych ani czynnościowych. Jego znaczenie kliniczne nie jest znane. W badaniach nad embriotoksycznością u szczurów, wykazano zaburzenia dotyczące szkieletu po podaniu ciężarnym samicom dużych, toksycznych dawek leku. Skutek ten może być związany z działaniem farmakologicznym cytalopramu lub też może stanowić pośredni wynik działania toksycznego na ciężarne samice. Badania dotyczące okresu około- i poporodowego wykazały zmniejszoną przeżywalność młodych w okresie karmienia mlekiem matki. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Dane dotyczące zwierząt wykazały, że cytalopram wywołuje zmniejszenie wskaźników płodności i ciążowego, redukcję liczby implantacji oraz powstawanie nieprawidłowego nasienia po narażeniu znacznie przekraczającym ekspozycje uzyskiwaną u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna,
celuloza mikrokryształiczna,
skrobia kukurydziana,
kroscarmeloza sodowa,
kopowidon,
magnezu stearynian.

Otoczka:

hypromeloza 6 cP,
makrogol 400,
tytanu dwutlenek (E 171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 4 lata
Pojemnik: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC//Aluminium w tekturowym pudełku:

28 tabletek (2 x 14 tabletek) i 98 tabletek (7 x 14 tabletek).
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Pojemnik HDPE typu butelka:

30, 100 i 1000 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 12662

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 stycznia 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 stycznia 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.02.2021