

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cipramil, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg cytalopramu - *Citalopramum* (co odpowiada 24,98 mg cytalopramu bromowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 23,1 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, owalne tabletki powlekane z linią podziału, oznaczone literami „C” i „N”, symetrycznie po obu stronach linii.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie depresji i profilaktyka nawrotów zaburzeń depresyjnych nawracających.
Zaburzenie lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie depresji

Cytralopram 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.

Leczenie zaburzenia lękowego z napadami lęku

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.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku dawkę należy zmniejszyć do połowy dawki zalecanej, na przykład 10-20 mg na dobę. U osób w podeszłym wieku zalecana dawka maksymalna to 20 mg na dobę.

Dzieci i młodzież (poniżej 18 lat)

Cytralopramu nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, patrz punkt 4.4.

Niewydolność 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 leki z udziałem izoenzymu CYP2C19

Dla pacjentów, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem izoenzymu 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).

Czas trwania leczenia

Działanie przeciwdepresyjne zazwyczaj uzyskuje się po 2-4 tygodniach stosowania. Leczenie lekami przeciwdepresyjnymi jest objawowe i należy je kontynuować wystarczająco długo, aby zapobiec nawrotom depresji. 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, a odpowiedź ta utrzymuje się podczas kontynuowanego leczenia.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRI - *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*)

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 punkt 4.4 oraz 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

Cytalopram w tabletkach podaje się w pojedynczej dawce raz na dobę.

Cytalopram w tabletkach można przyjmować o każdej porze dnia, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na cytalopram lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Inhibitory monoaminoooksydazy (MAO).

W niektórych przypadkach obserwowano podobne objawy jak w zespole serotoninowym.

Cytalopramu nie wolno stosować w skojarzeniu z inhibitorem MAO, w tym z selegiliną, w dawce powyżej 10 mg na dobę.

Leczenie cytalopramem można rozpocząć 14 dni po zaprzestaniu podawania nieodwracalnych inhibitorów MAO lub w takim czasie po odstawieniu odwracalnych inhibitorów MAO, jaki opisany jest w informacji o danym leku.

Leczenie inhibitorami MAO można wprowadzić 7 dni po zaprzestaniu podawania cytalopramu (patrz punkt 4.5).

- Leczenie skojarzone cytalopramem z linezolidem jest przeciwwskazane, chyba że występuje możliwość ścisłej obserwacji klinicznej i monitorowania ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.5).

- Cytalopram jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznaniem wydłużeniem odstępu QT lub wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.
- Leczenie skojarzone cytalopramem z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Produktu Cipramil nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u grupy, której podawano placebo. Jeśli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych.

Ponadto, brak jest długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

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 informowano o występowaniu hiponatremii podczas leczenia lekami z grupy SSRI. Hiponatremia jest prawdopodobnie spowodowana przez zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (wazopresyny) – ang. SIADH i na ogół ustępuje po odstawieniu produktu. 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 pełnej remisji. Poprawa może nastąpić dopiero po upływie kilku lub więcej tygodni leczenia. Dlatego do tego czasu pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji. Z doświadczeń klinicznych wynika, iż ryzyko samobójstwa może wzrastać w początkowych etapach procesu zdrowienia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się cytalopram, również mogą się wiązać ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. Ponadto, zaburzenia te mogą przebiegać z dużą depresją. Lecząc pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi, należy zatem zachować te same środki ostrożności, co podczas leczenia pacjentów z dużą depresją.

Wiadomo, że pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub wykazujący nasilone myśli samobójcze przed rozpoczęciem leczenia są bardziej zagrożeni myślami lub próbami samobójczymi, i dlatego powinni być dokładnie monitorowani podczas terapii.

Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych, stosowanych 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 w przypadku zmiany 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,

pojawienie się zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Aktyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI wiąże się z rozwojem aktyzji, charakteryzującej się nieprzyjemnie odczuwalnym stanem niepokoju i potrzebą poruszania się, którym często towarzyszy niemożność siedzenia lub stania bez ruchu. Wystąpienie aktyzji 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

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych związane jest z ryzykiem wystąpienia napadów drgawkowych.

Stosowanie leku należy przerwać u każdego pacjenta, u którego wystąpią drgawki.

U pacjentów z niestabilizowaną padaczką należy unikać stosowania leków z grupy SSRI, a pacjenci z opanowaną farmakologicznie padaczką powinni pozostawać pod dokładną kontrolą lekarza. Leki z grupy SSRI należy odstawić w razie zwiększenia częstości występowania napadów drgawkowych.

Cukrzyca

U pacjentów chorych na cukrzycę leczenie produktami z grupy SSRI może wpływać na stężenie glukozy we krwi. Wymagać to może zmiany dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Zespół serotoninowy

W rzadkich przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących leki z grupy SSRI.

Na wystąpienie tego zespołu wskazuje jednoczesne pojawienie się takich objawów jak pobudzenie, drżenia mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia. W razie wystąpienia takiego zespołu objawów, cytalopram należy natychmiast odstawić oraz rozpocząć leczenie objawowe.

Leki serotoninerгіczne

Równocześnie z cytalopramem nie należy stosować leków o działaniu serotoninerгіcznym, takich 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 górnego odcinka przewodu pokarmowego lub inne krwawienia w obrębie skóry lub błon śluzowych (patrz punkt 4.8). Leki z grupy SSRI i 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, zwłaszcza w przypadku równoczesnego stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne wpływające na czynność płytek krwi lub inne substancje zwiększające ryzyko krwotoku, jak również u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Leczenie elektrowstrząsami

Doświadczenia kliniczne w równoczesnym stosowaniu leków z grupy SSRI i leczenia elektrowstrząsami są ograniczone i dlatego zaleca się zachowanie ostrożności.

Równoczesne leczenie selektywnymi nieodwracalnymi inhibitorami MAO – patrz punkt 4.5.

Ziele dziurawca zwyczajnego

Stosowanie w skojarzeniu cytalopramu i preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). W związku z tym nie należy stosować równocześnie cytalopramu i preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. 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 wyraziste 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 być silnie wyrażone.

Zazwyczaj objawy występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu produktu, choć istnieją bardzo rzadkie doniesienia o takich objawach 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 „Objawy odstawienia obserwowane po odstawianiu selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny”, w punkcie 4.2).

Psychozy

Zastosowanie cytalopramu w leczeniu pacjentów z psychozami, u których występuje depresja, może nasilić objawy psychiatryczne.

Wydłużenie odstępu QT

Stwierdzono, że cytalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT.

Po wprowadzeniu leku 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 punkt 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 oraz 5.1).

Należy zachować ostrożność stosując cytalopram u pacjentów ze znaczną bradykardią lub u pacjentów po przebytym niedawno zawale mięśnia sercowego lub z zastoinową 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 należy wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia cytalopramem.

Jeśli wystąpią zaburzenia rytmu serca podczas stosowania cytalopramu, należy leczenie odstawić i wykonać badanie EKG.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Leki z grupy SSRI, włącznie z cytalopramem, mogą wpływać na wielkość źrenicy oka powodując jej rozszerzenie. To działanie rozszerzające źrenicę może powodować zwężenie kąta 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

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

Lek 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

Informowano o występowaniu na poziomie farmakodynamicznym przypadków zespołu serotoninowego podczas podawania cytalopramu z moklobemidem i buspironem.

Przeciwwskazana terapia skojarzona

Inhibitory MAO

W trakcie jednoczesnego stosowania cytalopramu i inhibitorów MAO mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane, włącznie z zespołem serotoninowym (patrz punkt 4.3).

Zgłaszano przypadki wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, czasami zakończonych zgonem w przypadku jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI i inhibitorów MAO, w tym nieodwracalnego inhibitora MAO – selegiliny i odwracalnych inhibitorów MAO – linezolidu i moklobemidu, oraz u pacjentów, którzy w niedługim czasie po odstawieniu leków z grupy SSRI rozpoczęli stosowanie inhibitorów MAO.

W niektórych przypadkach objawy podobne były do objawów zespołu serotoninowego, takie jak: pobudzenie, drżenie, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia.

Wydłużenie odstępu QT

Nie wykonano badań farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych porównujących cytalopram z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT. Nie można wykluczyć addytywnego efektu działania cytalopramu z tymi lekami. W związku z tym przeciwwskazane jest leczenie skojarzone cytalopramem z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT, takimi jak leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna IV, pentamidyna, leki przeciw malarii – szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna) itp.

Pimozyd

Równoczesne podawanie pojedynczej dawki 2 mg pimozydu pacjentom leczonym racemicznym cytalopramem w dawce 40 mg na dobę przez 11 dni powodowało zwiększenie wartości pola pod krzywą stężenie-czas (AUC) oraz C_{max} pimozydu, niemniej jednak niekonsekwentnie w całym badaniu. Równoczesne podawanie pimozydu i cytalopramu powodowało średnie wydłużenie odstępu QTc o około 10 ms. W związku z interakcjami odnotowanymi w przypadku zastosowania małych dawek pimozydu, skojarzone podawanie cytalopramu i pimozydu jest przeciwwskazane.

Terapia skojarzona z zachowaniem środków ostrożności podczas stosowania

Selegilina (selektywny inhibitor MAO-B)

Badanie interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, w którym cytalopram (20 mg na dobę) podawano w skojarzeniu z selegiliną, selektywnym inhibitorem MAO-B (10 mg na dobę) nie wykazało klinicznie istotnych interakcji. Podawanie cytalopramu w skojarzeniu z selegiliną (w dawkach powyżej 10 mg na dobę) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Leki o działaniu serotoninergicznym

Lit i tryptofan

Interakcji farmakodynamicznych nie stwierdzono w badaniach klinicznych, gdy cytalopram podawano w skojarzeniu z litem. Istnieją jednak doniesienia o nasileniu działania, gdy leki z grupy SSRI podawano z litem lub tryptofanem i dlatego skojarzoną terapię tymi produktami leczniczymi należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Należy kontynuować dotychczasową, standardową kontrolę stężenia litu we krwi.

Podawanie cytalopramu w skojarzeniu z lekami będącymi agonistami receptorów serotoninowych np. opioidami (w tym z tramadolem) i tryptanami (w tym sumatryptanem i oksytryptanem) może prowadzić do nasilenia działania związanego z przekąźnictwem 5-HT.

Ze względu na brak wystarczających danych, nie zaleca się stosowania cytalopramu w skojarzeniu z agonistami receptorów serotoninowych, takimi jak sumatryptan i inne tryptany (patrz punkt 4.4).

Ziele dziurawca zwyczajnego

Mogą wystąpić dynamiczne interakcje leków z grupy SSRI z dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*), powodujące nasilenie działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Nie przeprowadzono badania interakcji farmakokinetycznych.

Krwotoki

Zaleca się ostrożność u pacjentów w przypadku równoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych, leków zawierających substancje czynne wpływające na czynność płytek krwi, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy, dipyrydamol, tyklopidyna lub inne leki (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne), których stosowanie może zwiększać ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

Terapia elektrowstrząsowa

Brak badań klinicznych ustalających zagrożenia lub korzyści związane ze skojarzonym stosowaniem terapii elektrowstrząsowej i cytalopramu (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Nie wykazano interakcji farmakologicznych lub farmakokinetycznych cytalopramu z alkoholem. Nie zaleca się jednakże picia alkoholu w czasie stosowania cytalopramu.

Produkty lecznicze powodujące hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych powodujących hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię, ponieważ w takich przypadkach zwiększa się ryzyko wystąpienia złośliwej arytmii (patrz punkt 4.4).

Leki obniżające próg drgawkowy

Leki z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania w skojarzeniu z innymi lekami, które mogą obniżać próg drgawkowy (np. lekami przeciwdepresyjnymi [lekami z grupy SSRI], lekami neuroleptycznymi [pochodnymi tioksantenu i pochodnymi butyrofenonu], meflochimą, bupropionem i tramadolem).

Interakcje farmakokinetyczne

Biotransformacja cytalopramu do demetylowanego cytalopramu dokonuje się za pośrednictwem izoenzymów cytochromu P-450: CYP2C19 (ok. 38%), CYP3A4 (ok. 31%) i CYP2D6 (ok. 31%). To, że cytalopram jest metabolizowany przez więcej niż jeden izoenzym CYP oznacza, że hamowanie jego metabolizmu jest mniej prawdopodobne, ponieważ hamowanie jednego enzymu może być kompensowane przez inny. Dlatego podczas stosowania w praktyce klinicznej cytalopramu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, istnieje bardzo niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji farmakokinetycznych.

Pokarmy

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

Wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne cytalopramu

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 także powyżej).

Cymetydyna

Cymetydyna (silny inhibitor CYP2D6, 3A4 i 1A2) wywołała umiarkowane zwiększenie średniego stężenia cytalopramu w stanie stacjonarnym. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia skojarzonego cytalopramem z cymetydyną. Konieczne może być dostosowanie dawki.

Podawanie escytopramu (aktywny enancjomer cytalopamu) w skojarzeniu z 30 mg omeprazolu (inhibitor CYP2C19) raz na dobę spowodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężenia escytopramu w osoczu. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania w skojarzeniu 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.

Metoprolol

Escytopram (czynny enancjomer cytalopamu) jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania cytalopramu w skojarzeniu z lekami, które są metabolizowane głównie z udziałem tego enzymu i mają mały wskaźnik terapeutyczny, np. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowane w niewydolności serca) lub niektóre leki działające na OUN, metabolizowane głównie z udziałem CYP2D6, np. leki przeciwdepresyjne, takie jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub leki przeciwpsychotyczne, takie jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Podawanie w skojarzeniu z metoprololem spowodowało dwukrotne zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu, bez statystycznie znaczącego wzrostu działania metoprololu na ciśnienie tętnicze krwi i rytm serca.

Działanie cytalopramu na inne produkty lecznicze

Badanie interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, w którym cytalopram podawano w skojarzeniu z metoprololem (substratem CYP2D6), wykazało dwukrotne zwiększenie stężenia metoprololu, ale nie wykazało statystycznie istotnego zwiększenia działania metoprololu na ciśnienie krwi i częstość akcji serca u zdrowych ochotników.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania cytalopramu w skojarzeniu z metoprololem.

Konieczna może być modyfikacja dawki.

W porównaniu z innymi lekami z grupy SSRI, będącymi istotnymi inhibitorami izoenzymów, cytalopram i demetylocytopram nie odgrywają właściwie roli jako inhibitory CYP2C9, CYP2E1 i CYP3A4, i są zaledwie słabymi inhibitorami CYP1A2, CYP2C19 i CYP2D6.

Lewomepromazyna, digoksyna, karbamazepina

Brak zmiany właściwości farmakokinetycznych lub tylko niewielkie zmiany bez znaczenia klinicznego obserwowano, 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) i triazolamem).

Nie stwierdzono żadnych interakcji farmakokinetycznych cytalopramu z lewopromazyną lub digoksyną (oznacza to, że cytalopram nie indukuje ani nie hamuje glikoproteiny P).

Dezypramina, imipramina

Badania farmakokinetyczne nie wykazały wpływu na stężenie cytalopramu i imipraminy, chociaż wykazano zwiększone stężenie głównego metabolitu imipraminy tj. dezypraminy. Podczas

jednoczesnego stosowania dezypraminy i cytalopramu obserwowano zwiększone stężenie dezypraminy w osoczu. Konieczne może okazać się wówczas zmniejszenie dawki dezypraminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Duża liczba danych dotyczących stosowania u kobiet w ciąży (ponad 2500 ujawnionych wyników) wskazuje na brak toksyczności powodującej wady rozwojowe płodu lub noworodka. Cytalopram może być stosowany w ciąży w razie konieczności, pod warunkiem że uwzględnione zostaną, wymienione poniżej aspekty.

Noworodka należy poddać obserwacji, jeśli matka kontynuuje stosowanie produktu Cipramil w późniejszych stadiach ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. Podczas ciąży należy unikać nagłego odstawienia produktu.

U noworodków, których matki w późniejszych stadiach ciąży przyjmowały produkty lecznicze z grupy SSRI/SNRI, donoszono o następujących działaniach niepożądanych: zaburzeniach oddechowych, sinicy, bezdechu, napadach drgawkowych, wahaniach ciepłoty ciała, trudności w karmieniu, wymiotach, hipoglikemii, wzmożonym napięciu mięśniowym, zmniejszonym napięciu mięśniowym, hiperrefleksji, drżeniu, drżące, drażliwości, letargu, ciągłym płaczem, senności i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być zarówno wynikiem działania na układ serotonergiczny lub objawami odstawienia. W większości przypadków powikłania pojawiają się natychmiast lub wkrótce (<24 h) po porodzie.

Dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) w okresie ciąży, zwłaszcza w późniejszych jej stadiach, może powodować zwiększone ryzyko powstania przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (ang. PPHN, *Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn*). Ryzyko obserwowano w około 5 przypadkach na 1000 ciąż, podczas gdy w populacji ogólnej obserwuje się występowanie 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 matki. 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 objawy o małym znaczeniu lub w ogóle ich nie obserwowano. Dostępne dane nie wystarczają jednak do oceny zagrożenia dla 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 maszyn.

Leki psychoaktywne mogą zaburzać zdolność dokonywania decyzji i reakcji w sytuacjach nagłych. Należy poinformować pacjentów o tych działaniach oraz ostrzec ich przed ograniczeniem ich zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania cytalopramu na ogół są łagodne i przemijające. Najczęściej występują podczas pierwszych 1 do 2 tygodni leczenia i zwykle ich nasilenie następnie zmniejsza się. Reakcje niepożądane przedstawiono wg klasyfikacji MedDRA.

Zależność od dawki stwierdzono dla następujących działań niepożądanych: nasilonego pocenia się, suchości błony śluzowej jamy ustnej, bezsenności, senności, biegunki, nudności i uczucia zmęczenia.

Tabela przedstawia odsetek niepożądanych reakcji związany ze stosowaniem produktów leczniczych z grupy SSRI i (lub) cytalopramu zaobserwowanych u $\geq 1\%$ pacjentów w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo lub w doniesieniach po wprowadzeniu leku do obrotu.

Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Nadwrażliwość Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego Hiperprolaktynemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia Zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	Zwiększenie łaknienia Zwiększenie masy ciała
	Rzadko	Hiponatremia
	Nieznana	Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Pobudzenie, zmniejszenie popędu płciowego, lęk, nerwowość, stany splątania, zaburzenie orgazmu (kobiety), nietypowe sny
	Niezbyt często	Agresja, depersonalizacja, omamy, mania
	Nieznana	Napady panicznego lęku, bruksizm, niepokój, myśli samobójcze, zachowania samobójcze ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność, bezsenność, bóle głowy
	Często	Drżenie, parestezje, zawroty głowy, zaburzenia uwagi

	Niezbyt często	Omdlenie
	Rzadko	Napady drgawkowe grand mal, dyskineza, zaburzenia smaku
	Nieznana	Drgawki, zespół serotoninowy, zaburzenia pozapiramidowe, akatyzyja, zaburzenia ruchowe
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic
	Nieznana	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Bradykardia, tachykardia
	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, komorowe zaburzenia rytmu serca włącznie z zaburzeniami rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	Krwotoki
	Nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Ziewanie
	Nieznana	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności
	Często	Biegunka, wymioty, zaparcia
	Nieznana	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytnicy)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Zapalenie wątroby
	Nieznana	Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Nasilone pocenie się
	Często	Świąd
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, plamica, nadwrażliwość na światło
	Nieznana	Wybroczyny, obrzęki naczynioruchowe
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, niezdolność do wytrysku
	Niezbyt często	Kobiety: krwotok miesięczkowy
	Nieznana	Kobiety: krwotok maciczny Mężczyźni: priapizm, mlekotok Krwotok poporodowy ²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia
	Niezbyt często	Obrzęk
	Rzadko	Gorączka

Liczba pacjentów: cytalopram/placebo = 1346/545

¹ Raportowano przypadki myśli oraz zachowań samobójczych podczas terapii cytalopramem lub krótko po odstawieniu produktu (patrz punkt 4.4).

² Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Wydłużenie odstępu QT

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki wydłużenia odstępu QT oraz niemiarowości komorowych, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*, głównie u pacjentów płci żeńskiej, u osób z hipokaliemią oraz u pacjentów z występującym wcześniej wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 oraz 5.1).

Złamania kości

Badania epidemiologiczne prowadzone głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących jednocześnie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Mechanizm powodujący takie ryzyko nie został wyjaśniony.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Odstawienie cytalopramu (zwłaszcza nagle) często prowadzi do objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia sennie), pobudzenie lub lęk, nudności oraz (lub) wymioty, drżenia, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność 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. Jeśli stosowanie cytalopramu nie jest już wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie produktu przez zmniejszanie dawki (patrz punkt 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, PL-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 i (lub) alkoholu. Informowano o zgonach po przedawkowaniu samego cytalopramu; niemniej jednak, w większości przypadków zgon był spowodowany przedawkowaniem równocześnie stosowanych leków.

Objawy

Następujące objawy obserwowano w zgłaszanych przypadkach przedawkowania cytalopramu: drgawki, tachykardię, senność, wydłużenie odstępu QT, śpiączkę, wymioty, drżenia, niedociśnienie tętnicze, zatrzymanie serca, nudności, zespół serotoninowy, pobudzenie, bradykardię, zawroty głowy, blok odnogi pęczka Hisa, poszerzenie zespołu QRS, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie źrenic, zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*, stupor, pocenie się, sinica, hiperwentylacja, przedziewkowa i komorowa niemiaryowość rytmu serca.

Leczenie

Nie ma swoistego antidotum dla cytalopramu. Postępowanie w przypadku przedawkowania powinno polegać na leczeniu objawów klinicznych i rutynowej kontroli. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego, osmotycznie aktywnych środków przeczyszczających (np. siarczanu sodu) i wykonanie płukania żołądka. Jeżeli pacjent jest nieprzytomny należy go intubować. Należy kontrolować czynność serca oraz objawy czynności życiowych.

Monitorowanie EKG jest zalecane w razie przedawkowania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca/ bradyarytmią, u pacjentów stosujących leczenie skojarzone z lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT lub u pacjentów ze zmienionym metabolizmem, np. z upośledzeniem czynności wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Kod ACT: N 06 AB 04

Mechanizm działania

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

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

Cytaalopram nie ma powinowactwa lub ma bardzo niewielkie powinowactwo do wielu receptorów, w tym receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ i D₂, adrenergicznych α_1 , α_2 i β , histaminowych H₁, muskarynowych cholinergicznych, benzodiazepinowych i opioidowych.

Główne metabolity cytaalopramu należą do grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, ale siła i wybiórczość ich działania jest mniejsza niż cytaalopramu. Wskaźniki selektywności metabolitów są jednak większe niż wielu nowszych leków z grupy SSRI. Metabolity nie przyczyniają się do ogólnego działania przeciwdepresyjnego.

Działania farmakodynamiczne

Skrócenie fazy REM 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. 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.

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 punkt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (V_d)_β 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: demetylocytopramu, didemetylocytopramu, 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 demetylocytopramu i didemetylocytopramu wynoszą zazwyczaj odpowiednio 30-50% i 5-10% stężenia cytalopramu. Biotransformacja cytalopramu do demetylocytopramu dokonuje się przy udziale cytochromu CYP2C19 (około 38%), CYP3A4 (około 31%) i CYP2D6 (około 31%).

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($T_{1/2\beta}$) wynosi około 1½ doby, klirens całkowity (Cl_s) około 0,3-0,4 l/min, a wartość Cl_{oral} (dotycząca przenikania leku z osocza krwi do śliny) wynosi około 0,4 l/min.

Cytalopram jest wydalany głównie z żółcią (85%), a jego pozostałość (15%) przez nerki. 12-23% dawki dobowej wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej. Klirens wątrobowy (reszkowy) wynosi około 0,3 l/min, a klirens nerkowy około 0,05-0,08 l/min.

Liniowość

Kinetyka ma przebieg liniowy. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnęte jest po 1-2 tygodniach. Średnie stężenie wynoszące 300 nmol/l (165-405 nmol/l) osiągnęte jest po dawce dobowej 40 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku wykazano dłuższy biologiczny okres półtrwania (1,5-3,75 doby) oraz mniejsze wartości klirensu (0,08-0,3 l/min) spowodowane wolniejszym metabolizmem. Wartości

stężeń w stanie stacjonarnym były około dwa razy większe u osób 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. Biologiczny okres półtrwania cytalopramu jest około dwa razy dłuższy, a stężenia 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 łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, co nie wpływa istotnie na farmakokinetykę cytalopramu. Obecnie brak danych odnośnie leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min).

Polimorfizm

W badaniach *in vivo* stwierdzono, że metabolizm cytalopramu nie wykazuje istotnego z klinicznego punktu widzenia polimorfizmu oksydacji sparteiny/debryzochiny (CYP2D6). U osób, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki przy udziale izoenzymu CYP2C19, należy zachować ostrożność i rozważyć zastosowanie dawki początkowej 10 mg (patrz punkt 4.2).

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna

Nie ma oczywistego związku między stężeniem cytalopramu w osoczu a odpowiedzią terapeutyczną lub działaniami niepożądanymi.

Metabolity nie przyczyniają się do ogólnego działania przeciwdepresyjnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność

Cytalopram wykazuje małą ostrą toksyczność.

Przewlekła toksyczność

W badaniach toksyczności przewlekłej nie stwierdzono działań istotnych dla terapeutycznego zastosowania cytalopramu.

Badania nad wpływem na rozrodczość

Dane uzyskane w badaniach nad toksycznym wpływem na rozrodczość (segment I, II i III) nie wskazują na konieczność zachowania szczególnej ostrożności podczas stosowania cytalopramu u kobiet w wieku rozrodczym.

Badania nad embriotoksycznością u szczurów, którym podawano dawkę 56 mg/kg mc. na dobę, powodującą działanie toksyczne u samicy, wykazały wady rozwojowe kości kręgosłupa i żeber. Stężenie leku w osoczu samicy było wtedy 2-3 razy większe od stężenia leczniczego u człowieka. U szczurów cytalopram nie wpływał 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.

Dane dotyczące zwierząt wykazały, że cytalopram wywołuje zmniejszenie wskaźników płodności i ciążowego, redukcję liczby implantacji oraz powstawanie nieprawidłowego nasienia po narażeniu znacznie przekraczającym ekspozycję uzyskiwaną u ludzi.

Możliwe działanie mutagenne i rakotwórcze

Cytalopram nie ma działania mutagennego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
skrobia kukurydziana,
laktoza jednowodna,
kopowidon,
glicerol 85%,
celuloza mikrokrystaliczna,
kroskarmeloza sodowa,
magnezu stearynian.

Otoczka:
hypromeloza,
Makrogol 400,
tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC/PVdC w tekturowym pudełku.

28 szt. w dwóch blistrach po 14 szt.

56 szt. w czterech blistrach po 14 szt.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszystkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć w zgodzie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8015

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

10.11.1998 r.

31.12.2003 r.

11.03.2008 r.

08.04.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2023