

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Citabax 10, 10 mg, tabletki powlekane

Citabax 20, 20 mg, tabletki powlekane

Citabax 40, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Citabax 10

Jedna tabletki powlekana zawiera 12,50 mg cytalopramu bromowodorku, co odpowiada 10 mg cytalopramu (*Citalopramum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: jedna tabletki powlekana zawiera 20 mg laktozy jednowodnej i 0,277 mg glikolu propylenowego.

Citabax 20

Jedna tabletki powlekana zawiera 25 mg cytalopramu bromowodorku, co odpowiada 20 mg cytalopramu (*Citalopramum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: jedna tabletki powlekana zawiera 40 mg laktozy jednowodnej i 0,554 mg glikolu propylenowego .

Citabax 40

Jedna tabletki powlekana zawiera 50 mg cytalopramu bromowodorku, co odpowiada 40 mg cytalopramu (*Citalopramum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: jedna tabletki powlekana zawiera 80 mg laktozy jednowodnej i 1,108 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Citabax 10

Tabletki powlekane, okrągłe, białe lub białawe, obustronnie wypukłe. Po jednej stronie mają wytłoczony napis „10”.

Citabax 20

Tabletki powlekane, okrągłe, białe lub białawe, obustronnie wypukłe. Po jednej stronie mają wytłoczony napis „20”, a linię podziału po drugiej stronie.

Citabax 40

Tabletki powlekane, okrągłe, białe lub białawe, obustronnie wypukłe. Po jednej stronie mają wytłoczony napis „40”, a linię podziału po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaburzeń depresyjnych oraz zespołu lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

W leczeniu depresji

Dawkowanie

Cytalopram 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.

Czas trwania leczenia

Działanie przeciwdepresyjne zazwyczaj uzyskuje się po 2 do 4 tygodniach leczenia. Leczenie ustala się na podstawie objawów i dlatego musi być ono prowadzone przez odpowiedni okres czasu, zwykle przez sześć miesięcy lub dłużej, aby zapobiec możliwemu nawrotowi.

W leczeniu zespołu lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii

Dawkowanie

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

Czas trwania leczenia

Maksymalną skuteczność cytalopramu w leczeniu zespołu lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii osiąga się po około 3 miesiącach leczenia,

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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

Dzieci i młodzież (poniżej 18 lat)

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

Zaburzenia czynności wątroby

W pierwszych dwóch tygodniach leczenia zaleca się stosowanie dawki początkowej 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).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się podawania cytalopramu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min, patrz punkt 5.2), ponieważ nie ma doświadczenia w tym zakresie.

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 indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Citabax można przyjmować w pojedynczej dawce raz na dobę, o każdej porze dnia, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków, z dużą ilością płynów (np. 1 szklanką wody).

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 produktem leczniczym Citabax, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej 1-2 tygodni, aby zmniejszyć ryzyko reakcji odstawienia (patrz punkt 4.4 oraz 4.8).

Jeżeli wystąpią objawy nietolerancji, będące następstwem zmniejszania dawki lub odstawienia, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w bardziej stopniowy sposób.

4.3 Przeciwwskazania

Cytalopram jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na cytalopram lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- leczenia skojarzonego z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) (w tym z selegiliną w dawce powyżej 10 mg na dobę) lub w ciągu 14 dni po zaprzestaniu podawania nieodwracalnych inhibitorów MAO, jak również nie wcześniej niż jeden dzień po zakończeniu stosowania moklobemidu lub selegiliny. Po odstawieniu odwracalnych inhibitorów MAO (ang. *reversible monoamine oxidase inhibitor, RIMA*), w informacji o danym leku należy obserwować przedział czasowy określony dla RIMA. U pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI w skojarzeniu z inhibitorami MAO (w tym moklobemidem, linezolidem lub selegiliną) występowały ciężkie, a niekiedy prowadzące do zgonu reakcje. Należy zachować przynajmniej 7-dniową przerwę między zakończeniem podawania produktu leczniczego Citabax a rozpoczęciem leczenia inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5);
- leczenia skojarzonego z linezolidem, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja kliniczna i monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.5);
- pacjentów ze stwierdzonym wydłużeniem odstępu QT lub wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT;
- jednoczesnego stosowania produktów leczniczych powodujących wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leki serotoninerгіczne

Produktu leczniczego Citabax nie należy stosować jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninerгіcznym, takimi jak tryptany (w tym sumatryptan i oksytryptan), opioidy (w tym tramadol) i tryptofan (prekursory serotoniny), ze względu na ryzyko nasilenia działania serotoniny (zespół serotoninowy) (patrz także punkt 4.5).

Zespół serotoninowy

W rzadkich przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących leki z grupy SSRI. Na wystąpienie tego zespołu może wskazywać pojawienie się takich objawów jak: hipertermia, sztywność mięśni, drżenia mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni, niestabilność wegetatywna z możliwością szybkich zmian parametrów życiowych, jak również zmiany psychiczne, w tym splątanie, drażliwość, skrajne pobudzenie, aż do majaczenia i śpiączki. Ze względu na to, że zespół serotoninowy może prowadzić do stanów zagrożenia życia, w razie wystąpienia takiego zespołu objawów, produkt leczniczy Citabax należy natychmiast odstawić oraz rozpocząć leczenie objawowe.

Wydłużenie odstępu QT

Wykazano, że cytalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. Przypadki wydłużenia odstępu QT i niemiaryowości komorowej, w tym typu *torsade de pointes*, obserwowano

po wprowadzeniu leku do obrotu, głównie u kobiet, u pacjentów z hipokaliemią lub z wcześniej występującym wydłużeniem odstępu 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 z nasiloną bradykardią lub u pacjentów z niedawno przeżytym ostrym zawałem mięśnia sercowego, lub z niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko ciężkich niemierności i powinny zostać wyrównane przed rozpoczęciem leczenia cytalopramem.

Przed rozpoczęciem leczenia, u pacjentów ze stabilną chorobą serca, należy rozważyć wykonanie badania EKG.

Jeżeli w trakcie leczenia cytalopramem wystąpią objawy niemierności serca, leczenie należy odstawić i wykonać badanie EKG.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Produktu leczniczego Citabax nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) i wrogość (przeważnie agresja, zachowania buntownicze i złość) były częściej obserwowane w badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród dzieci i młodzieży, u których stosowano leki przeciwdepresyjne w porównaniu do tych, którym 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 długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży odnośnie wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

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

Napady drgawkowe

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych związane jest z ryzykiem napadów drgawkowych. Stosowanie produktu leczniczego Citabax należy przerwać u każdego pacjenta, u którego wystąpią drgawki. U pacjentów z nieustabilizowaną padaczką należy unikać stosowania produktu leczniczego Citabax. Pacjentów z opanowaną farmakologicznie padaczką należy ściśle kontrolować. Produkt leczniczy Citabax należy odstawić w razie zwiększenia częstości napadów drgawkowych.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą terapia lekami z grupy SSRI może wpływać na kontrolowane uprzednio stężenie glukozy we krwi. W niektórych przypadkach, wymagać to może zmiany dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Hiponatremia

Hiponatremia, prawdopodobnie spowodowana niewłaściwym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (ang. *SIADH*), była rzadko zgłaszana w trakcie leczenia cytalopramem i na ogół ustępowała po zakończeniu leczenia. Większość zgłoszeń dotyczyła pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących leki moczopędne lub pacjentów z niedoborem płynów spowodowanym innymi czynnikami. Ryzyko hiponatremii wydaje się być większe u pacjentek w podeszłym wieku.

Mania

U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym dojść może do wystąpienia fazy maniakałnej. W razie wystąpienia u pacjenta fazy maniakałnej należy zaprzestać

podawania produktu leczniczego Citabax.

Lęk paradoksalny

Niektórzy pacjenci z zespołem lęku napadowego mogą odczuwać nasilone objawy lękowe w początkowym okresie przyjmowania leków przeciwdepresyjnych. Objawy te zazwyczaj ustępują samoistnie po 14 dniach leczenia. Aby zmniejszyć te paradoksalne objawy lękowe, zaleca się małą dawkę początkową 10 mg w pierwszym tygodniu leczenia (patrz punkt 4.2).

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstw (zachowania samobójcze). To zwiększone ryzyko utrzymuje się do momentu osiągnięcia znaczącego złagodzenia objawów. Ponieważ nie musi to wystąpić w pierwszych tygodniach leczenia, pacjentów należy ściśle monitorować do czasu wystąpienia oznak poprawy. Zgodnie z wcześniejszymi doświadczeniami klinicznymi, ryzyko samobójstwa może zwiększać się po rozpoczęciu leczenia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się produkt leczniczy Citabax, również mogą się wiązać ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. Ponadto, te zaburzenia mogą przebiegać z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi (epizody dużej depresji). Lecząc pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi, należy zatem zachować te same środki ostrożności, co podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub wykazujący nasilone myśli samobójcze przed rozpoczęciem leczenia należą do grupy zwiększonego ryzyka myśli samobójczych lub prób samobójczych 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 po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności monitorowania każdego objawu klinicznego nasilenia choroby, pojawienia 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. Jest to najbardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia. Zwiększenie dawki może być szkodliwe u pacjentów, u których wystąpią te objawy.

Krwotok

W związku ze stosowaniem leków z grupy SSRI (np. cytalopramu) zgłaszano przypadki wydłużonego czasu krwawienia i (lub) nieprawidłowych krwawień, takich jak wybroczyny, krwotoki z narządów rodnych, krwawienia z 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 ze stwierdzonymi nieprawidłowościami krwawienia oraz podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na czynność płytek krwi oraz produktów leczniczych, które mogą zwiększać ryzyko krwotoku (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia selektywnymi inhibitorami wychwyty 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, zdarzenia niepożądane obserwowane po przerwaniu aktywnej terapii wystąpiły u 40% pacjentów w porównaniu do 20% pacjentów przyjmujących nadal cytalopram.

Ryzyko 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 lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia.

Na ogół objawy te są łagodne i umiarkowane, choć u niektórych pacjentów mogą być nasilone.

Zazwyczaj występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu leku, choć istnieją bardzo rzadkie zgłoszenia takich objawów u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zwykle w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Podczas odstawiania zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez kilka tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz „Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia SSRI”, w punkcie 4.2).

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.

Psychoza

Leczenie cytalopramem u pacjentów z psychozą z epizodami depresji może nasilić objawy psychiatryczne.

Leczenie elektrowstrząsami

Obecnie nie są prowadzone badania kliniczne, a doświadczenie kliniczne dotyczące równoczesnego stosowania leków z grupy SSRI i leczenia elektrowstrząsami jest ograniczone. Z tego względu zaleca się zachowanie ostrożności.

Ziele dziurawca zwyczajnego

Stosowanie w skojarzeniu cytalopramu i preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) może doprowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych. W związku z tym nie należy stosować równocześnie produktu leczniczego Citabax i preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy SSRI, cytalopram może wpływać na wielkość źrenicy oka, powodując jej rozszerzenie. To działanie rozszerzające źrenicę może zwęźać kąt oka i prowadzić do zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz jaskry z zamkniętym kątem przesączania, szczególnie u predysponowanych pacjentów. Z tego powodu, cytalopram powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy

produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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

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

Jednoczesne stosowanie cytalopramu i inhibitorów MAO (tranylcyprominy), podobnie jak odwracalnych selektywnych inhibitorów MAO-A (moklobemid) i MAO-B (selegilina), może powodować ciężkie działania niepożądane, włącznie z zespołem serotoninowym. Z tego względu, produktu leczniczego Citabax nie wolno podawać w skojarzeniu z inhibitorami MAO (IMAO) [w tym z selegiliną w dawce dobowej przekraczającej 10 mg] lub przez dwa tygodnie po przerwaniu leczenia nieodwracalnymi inhibitorami MAO i nie wcześniej niż jeden dzień po przerwaniu leczenia moklobemidem lub selegiliną. Po odstawieniu odwracalnego inhibitora MAO [RIMA], w informacji o danym leku należy obserwować przedział czasowy określony dla RIMA. Leczenie inhibitorami MAO można rozpocząć najwcześniej tydzień po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Citabax.

Zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych, czasami zakończonych zgonem podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI i inhibitorów MAO (w tym moklobemidu, linezolidu i selegiliny). Dotyczy to również pacjentów, którzy w niedługim czasie po odstawieniu leków z grupy SSRI rozpoczęli stosowanie inhibitorów MAO. Objawy takiej interakcji obejmują hipertermię, sztywność mięśni, drgawki kloniczne mięśni, niestabilność wegetatywną z możliwością szybkich zmian parametrów życiowych oraz zmiany psychiczne, w tym splątanie, drażliwość, silne pobudzenie, majaczenie i śpiączkę (patrz punkt 4.3).

Wydłużenie odstępu QT

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych dotyczących jednoczesnego stosowania cytalopramu z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT. Nie można wykluczyć efektu addytywnego cytalopramu i tych produktów leczniczych. Dlatego też przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie cytalopramu z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT, takimi jak leki przeciwartmicyczne z klasy IA i III, leki przeciwpyschotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre środki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, w szczególności halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna), itd.

Pimozyd

Skojarzone 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 (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 po zastosowaniu małych dawek pimozydu, jednoczesne podawanie tych leków jest przeciwwskazane.

Terapie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności

Ziele dziurawca zwyczajnego

Należy unikać jednoczesnego podawania cytalopramu z produktami roślinnymi zawierającymi dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono badania interakcji farmakokinetycznych.

Selegilina (selektywny inhibitor MAO-B)

Badanie interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, w którym cytalopram (20 mg na dobę) podawano w skojarzeniu z selegiliną (10 mg na dobę) nie wykazało klinicznie istotnych interakcji. Jednoczesne podawanie cytalopramu i selegiliny (w dawkach większych niż 10 mg/dobę) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Leki o działaniu serotoninergicznym

Produktu leczniczego Citabax nie należy stosować u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki serotoninergiczne, np. opioidy (w tym tramadol) oraz agonistów receptora 5-HT, takich jak tryptany (w tym sumatryptan i oksytryptan) lub tryptofan (prekursory serotoniny), ponieważ może to prowadzić do nasilenia działania serotoninergicznego (zespół serotoninowy) (patrz także punkt 4.4).

Nie stwierdzono interakcji farmakodynamicznych cytalopramu i litu w badaniach klinicznych. Niemniej jednak nie można całkowicie wykluczyć interakcji farmakodynamicznej, ponieważ lit również nasila neuroprzeżywalność serotoninergiczną. Z tego względu leczenie skojarzone tymi dwiema substancjami powinno być uważnie monitorowane. Należy kontynuować dotychczasową, standardową kontrolę stężenia litu we krwi.

W badaniach klinicznych, w których cytalopram był podawany z kilkoma innymi substancjami (benzodiazepiny, neuroleptyki, leki przeciwbólowe, przeciwhistaminowe, przeciwnadciśnieniowe, beta- adrenolityki i inne leki sercowo-naczyniowe), nie obserwowano interakcji farmakodynamicznych.

Produkty lecznicze powodujące hipokaliemię lub hipomagnezemię

Zaleca się ostrożność u pacjentów w przypadku równoczesnego stosowania leków mogących wywołać hipokaliemię i hipomagnezemię, ponieważ w takich przypadkach zwiększa się ryzyko złośliwych arytmii (patrz punkt 4.4).

Krwotoki

Zaleca się ostrożność u pacjentów w przypadku równoczesnego stosowania leków, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia, w szczególności leków przeciwzakrzepowych i leków wpływających na czynność płytek krwi (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy, dipyrydamol, atypowe leki przeciwpsychotyczne i tyklopidyna) (patrz punkt 4.4).

Terapia elektrowstrząsami

Obecnie brak badań klinicznych, a doświadczenie kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania cytalopramu i terapii elektrowstrząsami jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Nie wykazano interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych cytalopramu z alkoholem. Jednakże należy unikać picia alkoholu w czasie stosowania leków z grupy SSRI.

Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy

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

Klozapina

Obserwowano interakcje pomiędzy cytalopramem i kłozapiną, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z kłozapiną. Charakter tych interakcji nie jest w pełni poznany.

Interakcje farmakokinetyczne

Badania interakcji farmakokinetycznych wykazały, że cytalopram jest metabolizowany przez CYP2C19 (około 60%), CYP3A4 (około 30%) i CYP2D6 (około 10%).

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę cytalopramu

Ponieważ cytalopram jest metabolizowany przez więcej niż jeden izoenzym układu cytochromu P450, hamowanie aktywności jednego izoenzymu cytochromu P450 przez inne substancje czynne nie może znacząco zmniejszyć klirensu cytalopramu z powodu kompensacji przez inny izoenzym.

Cymetydyna

Cymetydyna (silny inhibitor enzymów CYP2D6, 3A4 i 1A2) wywołała umiarkowane zwiększenie średniego stężenia cytalopramu w stanie stacjonarnym. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania cytalopramu i cymetydyny. Podawanie escytalopramu (aktywny enancjomer cytalopramu) i 30 mg omeprazolu (inhibitor CYP2C19) raz na dobę spowodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania w skojarzeniu z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazol, ezomeprazol, flukonazol, fluwoksamina, lanzoprazol, tyklopidyna) lub cymetydyną. Może być konieczne zmniejszenie dawki cytalopramu na podstawie monitorowania działań niepożądanych podczas jednoczesnego leczenia (patrz punkt 4.4).

Ketokonazol

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

Pokarmy

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

Wpływ cytalopramu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Metoprolol

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania cytalopramu w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie z udziałem CYP2D6 i mają mały wskaźnik terapeutyczny, np. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowane w niewydolności serca) lub niektórymi lekami działającymi na OUN, metabolizowanymi głównie z udziałem CYP2D6, takimi jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub lekami przeciwpsychotycznymi, takimi jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. W badaniu interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych z udziałem zdrowych ochotników, stężenie metoprololu pomiędzy cytalopramem (w stanie stacjonarnym) a metoprololem (podanie pojedynczej dawki) uległo podwojeniu bez statystycznie istotnego zwiększenia wpływu pojedynczej dawki metoprololu na ciśnienie krwi lub rytm serca. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania metoprololu i cytalopramu. Może być konieczne dostosowanie dawki.

W badaniach *in vitro*, cytalopram i demetylocytalopram nie odgrywały właściwie roli jako inhibitory izoenzymów CYP2C9, CYP2E1 i CYP3A4 oraz były zaledwie słabymi inhibitorami CYP1A2, CYP2C19 i CYP2D6.

Lewomepromazyna, digoksyna, karbamazepina

Nie obserwowano zmian lub tylko o niewielkim znaczeniu klinicznym, gdy cytalopram

podawano w skojarzeniu z substratami CYP1A2 (klozapiną i teofiliną), CYP2C9 (warfaryną), CYP2C19 (imipraminą i mefenytolą), CYP2D6 (sparteiną, imipraminą, amitryptyliną, rysperydonem) oraz CYP3A4 [warfaryną, karbamazepiną (oraz jej metabolitem epoksydem karbamazepiny) i triazolamem].

W badaniu interakcji cytalopramu z karbamazepiną (dawka wielokrotna) nie wykazano wpływu cytalopramu na farmakokinetykę karbamazepiny i jej metabolitu epoksydu karbamazepiny.

W badaniu interakcji farmakokinetycznych, cytalopram nie powodował żadnych zmian farmakokinetyki teofiliny, która jest metabolizowana przez CYP1A2 w mniejszym stopniu niż przez CYP2E1 i CYP3A.

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

Badanie interakcji warfaryny z cytalopramem wykazało, że cytalopram prawdopodobnie nie ma wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę warfaryny.

Dezypramina, imipramina

W badaniach farmakokinetycznych nie wykazano wpływu ani na stężenie cytalopramu ani imipraminy, chociaż zwiększyło się stężenie dezypraminy, głównego metabolitu imipraminy. W przypadku kiedy dezypramina podawana była jednocześnie z cytalopramem, obserwowano zwiększenie stężenia dezypraminy w osoczu. Konieczne może być zmniejszenie dawki dezypraminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania cytalopramu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Cytalopram nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne oraz po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Opisywano przypadki wystąpienia objawów odstawiennych u noworodków po zastosowaniu leków z grupy SSRI pod koniec ciąży. Noworodki należy obserwować, jeśli matka kontynuuje stosowanie cytalopramu w późniejszych stadiach ciąży, zwłaszcza w ostatnim trymestrze. Podczas ciąży należy unikać nagłego odstawienia produktu leczniczego. U noworodków, których matki w późniejszych stadiach ciąży przyjmowały leki z grupy SSRI/SNRI, występowały następujące działania niepożądane: zaburzenia oddychania, sinica, bezdech, napady drgawkowe, wahania temperatury ciała, trudności w pobieraniu pokarmu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, zmniejszone napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenie, drżączka, drażliwość, ospałość, ciągły płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być zarówno wynikiem działania na układ serotonergiczny, jak i 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, zwłaszcza pod koniec, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN*). Ryzyko obserwowano w około 5 przypadkach na 1000 ciąż. W populacji ogólnej występuje 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 4.4 i 4.8).

Karmienie piersią

Cytalopram przenika w niewielkich ilościach do mleka ludzkiego. Należy starannie rozważyć, czy korzyści z karmienia piersią przewyższają możliwe działania niepożądane u dziecka. Zaleca się zachować ostrożność.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że cytalopram może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3).

Na podstawie zgłoszeń działań niepożądanych dotyczących ludzi stosujących produkty z grupy SSRI stwierdzono, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający.

Nie zaobserwowano do tej pory wpływu na płodność człowieka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cytalopram wpływa w niewielkim lub umiarkowanym stopniu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

U pacjentów otrzymujących leki psychotropowe mogą wystąpić zaburzenia uwagi i koncentracji. Może to być wynikiem choroby lub stosowania leku lub połączenia obu tych czynników. Należy poinformować pacjentów o tych działaniach oraz ostrzec, że ich zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn mogą być pogorszone.

Nie należy pracować bez odpowiedniego zabezpieczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania cytalopramu na ogół są łagodne i przemijające. Najczęściej występują podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zwykle znacznie zmniejszają się wraz z poprawą depresji. Reakcje niepożądane przedstawiono wg klasyfikacji MedDRA.

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

Tabela przedstawia odsetek niepożądanych reakcji związanych ze stosowaniem produktów leczniczych z grupy SSRI i (lub) cytalopramu zaobserwowanych u $\geq 1\%$ pacjentów w badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo, lub zgłaszanych po wprowadzeniu produktu leczniczego 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 ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcja alergiczna
	Nieznana	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (patrz punkt 4.4)

	Nieznana	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, niezwykle sny, zaburzenia koncentracji Kobiety: zaburzenia orgazmu
	Niezbyt często	Agresja, depersonalizacja, omamy, mania, euforia
	Nieznana	Napady panicznego lęku, bruksizm, niepokój, myśli samobójcze, zachowania samobójcze ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność, bezsenność, ból głowy, drżenie
	Często	Zaburzenia smaku, parestezje, zawroty głowy, zaburzenia uwagi, zaburzenia pozapiramidowe
	Niezbyt często	Omdlenia, drgawki
	Rzadko	Zespół serotoninowy (patrz punkt 4.4), napady drgawkowe typu <i>grand mal</i> , dyskineza, pobudzenie psychoruchowe/akatyza (patrz punkt 4.4)
	Nieznana	Zaburzenia ruchowe
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia
	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia, kołatanie serca
	Niezbyt często	Bradykardia
	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, niemiaryowość komorowa, w tym zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie ortostatyczne
	Rzadko	Krwotoki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Ziewanie, zapalenie błony śluzowej nosa
	Niezbyt często	Kaszel, duszność
	Nieznana	Krwawienie z nosa
	Bardzo często	Suchość w jamie ustnej, nudności, zaparcia

Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, wymioty, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem gazów, zwiększone wydzielanie śliny, ból brzucha
	Nieznana	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytnicy)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
	Rzadko	Zapalenie wątroby
	Nieznana	Zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Nasilone pocenie się
	Często	Świąd, wysypka
	Niezbyt często	Plamica, nadwrażliwość na światło, pokrzywka, łysienie
	Rzadko	Wybroczyny
	Nieznana	Obrzęki naczynioruchowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Impotencja, zaburzenia wytrysku, niezdolność do wytrysku
	Niezbyt często	Kobiety: krwotok miesięczkowy
	Nieznana	Zwiększenie stężenia prolaktyny Kobiety: krwotok maciczny, krwotok poporodowy ² Mężczyźni: priapizm, mlekoktok
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Oslabienie
	Często	Uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, apatia, gorączka
	Niezbyt często	Obrzęk

¹ Zgłaszano 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 leczniczego do obrotu stwierdzono przypadki wydłużenia odstępu QT i niemiaryowości komorowych, w tym *torsade de pointes*, głównie u kobiet, u osób z hipokaliemią, z wcześniej występującym wydłużeniem odstępu QT lub z innymi chorobami serca (patrz punkty 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 leki z grupy SSRI i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Mechanizm powodujący takie ryzyko nie został wyjaśniony.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia cytalopramem

Odstawienie cytalopramu, zwłaszcza nagle, często prowadzi do objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenia, spłatanie, 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 utrzymywać się dłużej (patrz punkt 4.4). W przypadku, gdy stosowanie cytalopramu nie jest już wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie produktu 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

Dane kliniczne na temat przedawkowania cytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków lub alkoholu. Informowano o zgonach po przedawkowaniu samego cytalopramu; jednak w większości przypadków zgon nastąpił po przyjęciu z nim również innych leków.

Objawy

Po przedawkowaniu cytalopramu obserwowano następujące objawy: drgawki, tachykardię, senność, wydłużenie odstępu QT, śpiączkę, wymioty, drżenia, niedociśnienie tętnicze, zatrzymanie pracy 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, sinicę, pocenie się, hiperwentylację, przedsionkową i komorową niemiaryowość rytmu serca i rabinomilozę. Istnieją doniesienia o przypadkach śmiertelnych.

Leczenie

Nie ma swoistego antidotum dla cytalopramu. Należy utrzymać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić odpowiedni dopływ tlenu i oddech. Jeżeli pacjent jest nieprzytomny należy go intubować. Należy rozważyć płukanie żołądka oraz zastosowanie węgla aktywnego i innych osmotycznie aktywnych środków przeczyszczających (takich jak siarczan sodu). Płukanie żołądka należy wykonać jak najszybciej po doustnym przyjęciu leku. Zaleca się monitorowanie obrazu EKG i funkcji życiowych oraz ogólne leczenie wspomagające zorientowane na objawy. Monitorowanie obrazu EKG zaleca się po przedawkowaniu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca/bradyarytmią, u pacjentów stosujących jednocześnie leki wydłużające odcinek QT lub u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi, np. zaburzeniami czynności wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, kod ATC: N 06 AB 04

Mechanizm działania

Citalopram jest silnym inhibitorem wychwytu 5-hydroksytryptaminy (5-HT, serotoniny).

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

Długotrwałe leczenie citalopramem nie wywołuje tolerancji na hamowanie wychwytu 5-HT.

Citalopram 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, benzodiazepinowych, opioidowych i muskarynowych cholinergicznym.

Aktywne metabolity citalopramu, wszystkie będące SSRI, ale o mniejszej selektywności i skuteczności, nie mają wpływu na ogólne działanie przeciwdepresyjne.

Skuteczność kliniczna

Podobnie jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inne leki z grupy SSRI i inhibitory MAO, citalopram skraca fazę snu REM i wydłuża fazę wolnofalową. Jest to wskaźnikiem działania przeciwdepresyjnego.

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

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

W badaniach u zdrowych ochotników, citalopram nie wywierał wpływu na stężenie hormonu wzrostu w surowicy.

W kontrolowanym placebo, przeprowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby badaniu EKG z udziałem zdrowych ochotników, zmiana odstępu QTc (z korektą Fridericia) w porównaniu do wartości wyjściowych wynosiła 7,5 (90% CI 5,9-9,1) ms po dawce 20 mg/dobę i 16,7 (90% CI 15,0-18,4) ms po dawce 60 mg/dobę (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Po wchłonięciu, objętość dystrybucji wynosi około 12 - 17 L/kg mc.

Citalopram i jego główne metabolity wiążą się z białkami osocza w mniej niż 80%.

Metabolizm

Citalopram jest metabolizowany do aktywnych metabolitów: demetylocitalopramu,

didemetylocytopramu, N-tlenku cytopramu i nieaktywnej deaminowanej pochodnej kwasu propionowego. Wszystkie aktywne metabolity są również selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny, choć słabszymi od leku macierzystego. Cytopram w postaci niezmienionej jest głównym związkiem obecnym w osoczu.

Stężenia demetylocytopramu i didemetylocytopramu wynoszą zazwyczaj odpowiednio 30-50% i 5-10% stężenia cytopramu.

Biotransformacja cytopramu do demetylocytopramu dokonuje się przy udziale cytochromu CYP2C19 (około 60%), CYP3A4 (około 30%) i CYP2D6 (około 10%).

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 1,5 doby, po podaniu ogólnoustrojowym klirens osoczowy (Cl_s) wynosi około 0,3 - 0,4 L/min, a wartość Cl_{oral} (po podaniu doustnym) wynosi około 0,4 L/min.

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

Liniowość

Farmakokinetyka leku ma przebieg liniowy. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane jest po 1-2 tygodniach. Średnie stężenie wynoszące 300 nmol/L (165-405 nmol/L) osiągane jest po doustnej dawce dobowej 40 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (od 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 dwa razy większe u osób w podeszłym wieku w porównaniu do młodszych pacjentów leczonych tą samą dawką.

Zaburzenia czynności wątroby

Cytopram jest eliminowany wolniej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Okres półtrwania cytopramu i stężenie w osoczu są dwukrotnie większe niż u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Wolniejsza eliminacja nerkowa cytopramu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę cytopramu. Obecnie nie ma danych odnośnie leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min).

Polimorfizm

Zaobserwowano, że u osób z zaburzoną czynnością CYP2C19 (osoby słabo metabolizujące) stężenie cytopramu w osoczu jest do dwóch razy większe niż u osób z szybkim metabolizmem (osoby intensywnie metabolizujące). Nie obserwowano istotnych zmian stężenia w osoczu u osób z zaburzeniami czynności CYP2D6. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze zmniejszonym metabolizmem za pośrednictwem CYP2C19, stosując dawkę początkową 10 mg na dobę (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa, badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, dane przedkliniczne nie wskazują na szczególne zagrożenie dla ludzi. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów zaobserwowano fosfolipidozę różnych organów. Działanie to

miało charakter przemijający, jest charakterystyczne dla licznych amin lipofilnych i nie wiązało się ze zmianami morfologicznymi lub czynnościowymi. Ich znaczenie kliniczne nie jest znane.

W badaniach nad embriotoksycznością u szczurów, po podaniu dużej dawki toksycznej dla matek, obserwowano wady rozwojowe kośćca. Zmiany te mogą wynikać z aktywności farmakologicznej lub być pośrednim wynikiem działania toksycznego leku na matkę. Badania przed- i pourodzeniowe wykazały zmniejszony odsetek przeżywalności potomstwa podczas okresu karmienia. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane.

Eksperymentalne badania na zwierzętach wykazały, że cytalopram prowadzi do zmniejszenia wskaźnika płodności i wskaźnika ciąży, jak również do zmniejszenia liczby implantacji i powstawania nieprawidłowego nasienia. W badaniach tych zwierzętom podawano dawki znacznie przekraczające dawki zalecane dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna (Avicel PH 101)
Celuloza mikrokryształiczna (Avicel PH 102)
Skrobia kukurydziana
Kopowidon
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka: Opadry white 20H 58983:

Hypromeloza 29105cP (E 464)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glikol propylenowy
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Talk

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

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z folii PCV/PVdC/Aluminium. Blistry są pakowane w tekturowe pudełka. Jedno opakowanie zawiera 14, 28 lub 56 tabletek powlekanych.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o. o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki powlekane 10 mg: Pozwolenie nr 10915
Tabletki powlekane 20 mg: Pozwolenie nr 10916
Tabletki powlekane 40 mg: Pozwolenie nr 10917

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.12.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO