

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Citronil, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera cytalopramu bromowodorek w ilości odpowiadającej 40 mg cytalopramu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Laktoza jednowodna (około 91 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Opis tabletek: białe, obustronnie wypukłe, w kształcie kapsułki, tabletki powlekane, oznakowane „A” na jednej stronie i „07” na drugiej stronie (rowek dzielący znajduje się pomiędzy 0 i 7). Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

Leczenie epizodów ciężkiej depresji.

Leczenie lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii.

Leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

Zapobieganie nawrotom epizodów depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Depresja:

Dorośli:

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

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

Czas trwania leczenia:

Działanie przeciwdepresyjne zazwyczaj uzyskuje się po 2-4 tygodniach leczenia. Leczenie lekami przeciwdepresyjnymi ma charakter objawowy, a po ustąpieniu objawów należy je kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy, aby zapobiec nawrotom depresji. U pacjentów z nawracającą depresją (jednobiegunową) leczenie podtrzymujące może trwać nawet kilka lat, aby zapobiec nowym epizodom choroby.

Lęk napadowy:

Dorośli:

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

Czas trwania leczenia:

Maksymalną skuteczność w leczeniu lęku napadowego osiąga się po około trzech miesiącach stosowania produktu leczniczego i działanie to można utrzymać w trakcie kontynuacji leczenia.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne:

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 40 mg na dobę.

Czas trwania leczenia:

W leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, działanie osiąga się po 2-4 tygodniach, a poprawa stanu pacjenta następuje w trakcie kontynuacji leczenia.

Leczenie zapobiegawcze:

Czas trwania leczenia zależy od indywidualnego stanu pacjenta, ale zwykle zajmuje kilka lat. Przerwanie leczenia powinno odbywać się z zachowaniem ostrożności, aby uniknąć możliwego nawrotu choroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku > 65 lat)

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

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek:

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (ang. *Creatinine Clearance*, CL_{CR}) mniejszy niż 30 mL/min] (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby:

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

Pacjenci ze słabym metabolizmem z udziałem CYP2C19:

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

Objawy z odstawienia po przerwaniu leczenia:

Należy unikać nagłego odstawienia leku. W razie przerwania leczenia cytalopramem dawkę należy zmniejszać stopniowo przez okres co najmniej 1 do 2 tygodni, w celu zmniejszenia ryzyka

wystąpienia objawów z odstawienia (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8). Jeśli wystąpią uciążliwe objawy po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia, można rozważyć powrót do poprzednio stosowanej dawki. Następnie lekarz może stopniowo zmniejszać dawkę, jednak w dłuższym okresie czasu.

Sposób podawania

Citronil podaje się w pojedynczej dawce, raz na dobę. Dawkowanie jest ustalane indywidualnie, ze względu na różnice w stężeniu produktu leczniczego w stanie stacjonarnym u poszczególnych pacjentów. Citronil można przyjmować niezależnie od posiłków. Tabletki należy popijać płynem.

4.3 Przeciwwskazania

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

Inhibitory monoaminooksydazy (ang. Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOIs)

U niektórych pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory MAO obserwowano podobne objawy jak w zespole serotoninowym.

Nie stosować cytalopramu u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory MAO, w tym selegilinę w dawce dobowej większej niż 10 mg. Nie stosować cytalopramu przez okres 14 dni po zaprzestaniu podawania nieodwracalnych inhibitorów MAO, ani w określonym czasie po zakończeniu leczenia odwracalnymi inhibitorami MAO (Odwracalne Inhibitory Monoaminooksydazy typ A, RIMA), co omówiono w drukach informacyjnych dla produktu leczniczego zawierającego RIMA. Nie rozpoczynać leczenia inhibitorami MAO przed upływem 7 dni po zakończeniu leczenia cytalopramem (patrz punkt 4.5).

Stosowanie cytalopramu w skojarzeniu z linezolidem jest przeciwwskazane, o ile nie ma możliwości ścisłej obserwacji pacjenta i monitorowania ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

Cytalopram jest przeciwwskazany u pacjentów z wydłużonym odcinkiem QT lub wrodzonym zespołem długiego QT.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Nie stosować cytalopramu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Zachowania związane z samobójstwem (próby samobójcze i myśli samobójcze) i wrogość (przeważnie agresja, zachowania buntownicze, złość) były częściej obserwowane w badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi w porównaniu do tych leczonych placebo. Jeśli, ze względów klinicznych, podjęta zostanie jednak decyzja o leczeniu, pacjent powinien być dokładnie monitorowany, czy nie wystąpią u niego objawy samobójcze. Ponadto, brak długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Zespół serotoninowy

Cytalopramu nie należy stosować jednocześnie z lekami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak tryptany (w tym sumatryptan i oksytryptan), opioidami (w tym tramadol) i tryptofan. Rzadko

donoszono o przypadkach występowania zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI. Jednoczesne wystąpienie objawów, takich jak pobudzenie, drżenie, mioklonie i hipertermia, może wskazywać na rozwój tego zespołu. W razie podejrzenia wystąpienia zespołu serotoninowego, należy natychmiast zaprzestać stosowania cytalopramu i zastosować leczenie objawowe.

Paradoksalne objawy lękowe

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

Istnieją doniesienia o występowaniu hiponatremii (zmniejszenie stężenia sodu w osoczu), najprawdopodobniej w wyniku nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego, jako rzadkiego działania niepożądanego leków z grupy SSRI, które zazwyczaj ustępuje po przerwaniu leczenia. Szczególną grupę ryzyka stanowią pacjentki w podeszłym wieku.

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia są częste, zwłaszcza w przypadku nagłego odstawienia produktu leczniczego (patrz punkt 4.8). W badaniu klinicznym cytalopramu, dotyczącym zapobiegania nawrotom, zdarzenia niepożądane obserwowane po przerwaniu aktywnego leczenia wystąpiły u 40% pacjentów, w porównaniu do 20% pacjentów przyjmujących nadal cytalopram.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, w tym od czasu trwania leczenia i dawki oraz szybkości zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, niestabilność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia.

Na ogół objawy te mają łagodne i umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Zazwyczaj, objawy występują w ciągu kilku pierwszych dni po przerwaniu leczenia, choć bardzo rzadko zgłaszano takie objawy u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę produktu leczniczego. Na ogół, objawy te ustępują samoistnie, w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W przypadku zakończenia leczenia zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki cytalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

Samobójstwo/myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa. Takie ryzyko utrzymuje się do wystąpienia istotnej klinicznie remisji. Poprawa może nie nastąpić w ciągu pierwszych kilku tygodni lub przez dłuższy okres leczenia i pacjentów należy ściśle monitorować aż do wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnej fazie zdrowienia.

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

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia

myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności natychmiastowego zwrócenia się po poradę do lekarza.

Mania

U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym może wystąpić zmiana w kierunku fazy manii. U pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie, cytalopram należy stosować ostrożnie. W razie wystąpienia u pacjenta fazy maniakalnej, należy zaprzestać podawania cytalopramu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Napady drgawek

Napady drgawek stanowią potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych. Należy zaprzestać stosowania cytalopramu u pacjentów, u których wystąpiły drgawki. Należy unikać stosowania cytalopramu u pacjentów z niestabilną padaczką, natomiast pacjentów z kontrolowaną padaczką należy dokładnie obserwować. W przypadku zwiększenia częstości występowania napadów drgawek, należy zaprzestać stosowania cytalopramu.

Krwotok

Istnieją doniesienia o wydłużonym czasie krwawienia i (lub) występowaniu nieprawidłowych krwawień, takich jak: wybroczyny, krwotoki z narządów rodnych, krwawienia z przewodu pokarmowego i inne krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych podczas stosowania leków z grupy SSRI. 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 stosujących leki z grupy SSRI, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania substancji czynnych wpływających na czynność płytek krwi lub innych substancji czynnych, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoków, jak również u pacjentów z zaburzeniami krwawienia w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

ECT (leczenie elektrowstrząsami)

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

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą, stosowanie SSRI może modyfikować kontrolę glikemii. Konieczne może być dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków hipoglikemicznych.

Ziele dziurawca zwyczajnego

Działania niepożądane mogą występować częściej podczas jednoczesnego stosowania cytalopramu i produktów roślinnych, zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Z tego względu, nie należy równocześnie stosować cytalopramu i produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

Aktyzja i (lub) niepokój psychoruchowy

Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI wiąże się z rozwojem aktyzji, charakteryzującej się nieprzyjemnym lub przykrym stanem niepokoju ruchowego i potrzebą poruszania się, któremu zwykle towarzyszy niezdolność siedzenia lub stania bez ruchu. Wystąpienie tych objawów jest bardziej

prawdopodobne w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpią te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Psychoza

Stosowanie produktu leczniczego u pacjentów psychiatrycznych z epizodami depresyjnymi może spowodować nasilenie objawów psychiatrycznych.

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 przerywania stosowania SSRI i (lub) SNRI.

Wydłużenie odcinka QT

Cytalopram może powodować wydłużenie odcinka QT, w zależności od dawki. Przypadki wydłużenia odcinka QT oraz komorowego zaburzenia rytmu, obejmujące *torsade de pointes*, odnotowano po wprowadzeniu produktu do obrotu głównie u pacjentów płci żeńskiej z hipokaliemią lub z wcześniej istniejącym wydłużeniem odcinka QT, lub z innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów ze znaczną bradykardią lub po niedawno przeżytym ostrym zawale serca lub też z niewyrównaną niewydolnością serca.

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

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

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

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

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

Substancje pomocnicze

Laktoza:

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

Sód:

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne:

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

Przeciwwskazane leczenie skojarzone:

Inhibitory MAO

Jednoczesne stosowanie cytalopramu i inhibitorów MAO może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, w tym zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.3).

Opisywano przypadki ciężkich działań niepożądanych, czasami zakończonych zgonem, u pacjentów otrzymujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy w skojarzeniu z inhibitorami monoaminooksydazy, włączając nieodwracalny inhibitor MAO selegilinę oraz odwracalne inhibitory MAO linezolid oraz moklobemid oraz u pacjentów, u których niedawno odstawiono selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i rozpoczęto podawanie inhibitorów MAO. Zgłoszono przypadki osób z objawami sugerującymi zespół serotoninowy. Objawy interakcji substancji czynnej z inhibitorami MAO obejmują: hipertermię, sztywność, mioklonie, niestabilność układu autonomicznego i możliwe szybkie wahania parametrów życiowych, zmiany stanu psychicznego, w tym splątanie, drażliwość i skrajne pobudzenie, które może prowadzić do majaczenia i śpiączki (patrz punkt 4.3).

Wydłużenie odstępu QT

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki i farmakodynamiki cytalopramu z innymi produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT. Nie można wykluczyć działania addytywnego cytalopramu i tych produktów leczniczych. Z tego względu, skojarzone podawanie cytalopramu z produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT, takimi jak leki przeciwartmyczne klasy IA i III, leki przeciwpyschotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, określone środki przeciwdrobnoustrojowe (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, w szczególności halofantryna), określone leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna), itp., jest przeciwwskazane.

Pimozyd

Jednoczesne 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 stężenia maksymalnego pimozydu, nie było to jednak konsekwentne w całym badaniu. Równoczesne podawanie pimozydu i cytalopramu powodowało średnie wydłużenie odstępu QTc o około 10 ms. W związku z interakcjami zgłaszanymi w przypadku zastosowania małych dawek pimozydu jednoczesne podawanie cytalopramu i pimozydu jest przeciwwskazane.

Leczenie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności

Selegilina

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

Linezolid

Linezolid jest antybiotykiem i słabym inhibitorem MAO i nie należy go podawać pacjentom leczonym cytalopramem (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze zwiększające ryzyko krwotoku

Zaleca się ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie lekami przeciwzakrzepowymi, lekami wpływającymi na czynność płytek krwi, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy, dipirydamol i tyklopidyna lub innymi lekami (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne), które mogą zwiększać ryzyko krwotoku (patrz punkt 4.4).

Ziele dziurawca zwyczajnego

Mogą wystąpić dynamiczne interakcje leków z grupy SSRI z ziołem dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), powodując nasilenie działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Nie badano interakcji farmakokinetycznych.

Leki serotoninerгіczne

Jednoczesne stosowanie z lekami serotoninerгіcznymi, np. z opioidami (w tym tramadolem) lub tryptanami (w tym sumatryptanem i oksytryptanem) może prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego. Do czasu zdobycia dalszych informacji, nie zaleca się jednoczesnego stosowania agonistów receptorów serotoninowych (5-HT) (patrz punkt 4.4).

Lit i tryptofan

Nie stwierdzono interakcji farmakodynamicznych w badaniach klinicznych, w których cytalopram podawano w skojarzeniu z litem. Donoszono jednak o nasileniu działania serotoninerгіcznego, gdy selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny podawano z litem lub tryptofanem i dlatego skojarzone leczenie tymi produktami leczniczymi należy stosować ostrożnie. Należy kontynuować prowadzenie rutynowej kontroli stężenia litu, zgodnie ze zwykłymi zaleceniami.

Alkohol

Nie wykazano interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych pomiędzy cytalopramem i alkoholem. Jednakże, nie zaleca się łączenia cytalopramu i alkoholu.

Leki powodujące wystąpienie hipokaliemii i (lub) hipomagnezemia

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania leków zwiększających ryzyko hipokaliemii i (lub) hipomagnezemia, gdyż stany te zwiększają ryzyko wystąpienia złośliwych zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy

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

ECT (leczenie elektrowstrząsami)

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

Interakcje farmakokinetyczne

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

produktami leczniczymi, istnieje bardzo niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji farmakokinetycznych.

Stosowanie z pokarmem

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

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę 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 również powyżej).

Cymetydyna

Cymetydyna, silny inhibitor enzymów CYP2D6, 3A4 oraz 1A2, powodowała niewielkie zwiększenie średniego stężenia cytalopramu w stanie stacjonarnym. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania dużych dawek cytalopramu w skojarzeniu z cymetydyną. Jednoczesne podawanie escytalopramu (aktywny enancjomer cytalopramu) z 30 mg omeprazolu (inhibitor CYP2C19) raz na dobę powodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężeń escytalopramu w osoczu. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cytalopramu z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazolem, esomeprazolem, flukonazolem, fluwoksaminą, lanzoprazolem, tyklopidyną lub cymetydyną). Konieczne może być zmniejszenie dawki cytalopramu na podstawie wyników monitorowania działań niepożądanych podczas leczenia skojarzonego.

Metoprolol

Escytalopram (aktywny enancjomer cytalopramu) jest inhibitorem enzymu CYP2D6. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania cytalopramu z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP2D6 i cechującymi się wąskim indeksem terapeutycznym, np. z flekainidem, propafenonem i metoprololem (stosowanie w niewydolności serca), lub pewnymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, metabolizowanymi głównie przez CYP2D6, np. leki przeciwdepresyjne takie jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub leki przeciwpyschotyczne, takie jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawkowania. Jednoczesne stosowanie z metoprololem skutkowało dwukrotnym zwiększeniem stężenia metoprololu w osoczu, ale nie spowodowało statystycznie znaczącego zwiększenia wpływu metoprololu na ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca.

Wpływ cytalopramu na inne produkty lecznicze

Badania dotyczące interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych cytalopramu i metoprololu (substrat CYP2D6) wykazały dwukrotne zwiększenie stężenia metoprololu, ale bez statystycznie znaczącego zwiększenia wpływu metoprololu na ciśnienie krwi oraz akcję serca u zdrowych ochotników. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania cytalopramu z metoprololem. Może być konieczne dostosowanie dawkowania.

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

Lewomepromazyna, digoksyna, karbamazepina

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

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

Dezypramina, imipramina

W badaniu farmakokinetycznym nie stwierdzono wpływu na stężenie cytalopramu lub imipraminy, chociaż obserwowano zwiększenie stężenia dezypraminy, głównego metabolitu imipraminy.

W przypadku jednoczesnego stosowania cytalopramu z dezypraminą występowało zwiększenie stężenia dezypraminy w osoczu. Może być wówczas konieczne zmniejszenie dawek dezypraminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Opublikowane dane dotyczące kobiet w ciąży (ponad 2500 przypadków) nie wskazują na toksyczny wpływ na rozwój płodu ani noworodków, jednakże, cytalopram nie powinien być stosowany podczas ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne, wówczas należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Noworodki powinny być poddane obserwacji, jeśli cytalopram był stosowany w późniejszych okresach ciąży, szczególnie w trzecim trymestrze. Należy unikać nagłego przerywania stosowania produktu leczniczego w czasie ciąży.

Jeśli w późniejszych okresach ciąży były stosowane leki z grupy SSRI i (lub) SNRI, u noworodka mogą wystąpić następujące objawy: zaburzenia oddychania, sinica, bezdech, drgawki, niestabilność temperatury ciała, trudności z pobieraniem pokarmu, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, wzmożenie odruchów, drżenie, nadmierne reagowanie na bodźce, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności ze spaniem. Objawy te mogą być związane z działaniem serotoninergicznym lub objawami z odstawienia. W większości przypadków powikłania zaczynają się natychmiast lub niedługo (<24 godziny) po porodzie.

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

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

Karmienie piersią

Cytalopram przenika do mleka ludzkiego. Ocenia się, że karmione piersią dziecko otrzyma około 5% dobowej dawki dla matki w przeliczeniu na masę ciała (mg/kg mc.). U niemowląt obserwowano jedynie niewielkie objawy lub w ogóle ich nie obserwowano. Dostępne dane nie wystarczają jednak do oceny zagrożenia dla dziecka. 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 wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy mogą zmniejszać zdolność do oceny i reagowania na zagrożenia. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia takich objawów i ostrzec pacjentów o możliwości zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania cytalopramu zazwyczaj mają łagodny przebieg i są przemijające. Najczęściej występują podczas pierwszych 1 do 2 tygodni leczenia i zwykle później przemijają.

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

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

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych podczas leczenia:

Klasyfikacja MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>						Trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>						Nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>						Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, hiperprolaktynemia
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała	Hiponatremia		Hipokaliemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Pobudzenie, osłabienie popędu płciowego, lęk, nerwowość, splątanie, nietypowe sny, zaburzenie orgazmu (u kobiet)	Agresja, depersonalizacja, omamy, mania			Napady panicznego lęku, bruksizm, niepokój, wyobrażenia samobójcze, zachowania samobójcze ¹
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Senność, bezsenność, ból głowy	Drżenie, parestezje, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji	Omdlenie	Napady drgawkowe grand mal, dyskineza, zaburzenia smaku		Drgawki, zespół serotoninowy, zaburzenia pozapiramidowe,

						akatyzyja, zaburzenia ruchowe
Zaburzenia oka			Rozszerzenie źrenic			Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika		Szum w uszach				
Zaburzenia serca			Bradykardia, tachykardia			Wydłużenie odcinka QT, komorowe zaburzenia rytmu, w tym <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyńiowe				Krwotok		Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ziewanie				Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, suchość błony śluzowej jamy ustnej	Biegunka, zaparcia, wymioty				Krwawienia z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytnicy)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zapalenie wątroby		Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zwiększona potliwość	Świąd	Pokrzywka, łysienie, wysypka, plamica, nadwrażliwość na światło			Obrzęki naczynioruchowe, wybroczyny
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		Bóle mięśni, bóle stawów				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Impotencja, zaburzenia wytrysku, niezdolność do wytrysku	Kobiety: Krwotok miesięczkowy			Mlekoktok, Kobiety: Krwotok maciczny Krwotok poporodowy ² Mężczyźni: Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie	Obrzęk	Gorączka		

¹ Przypadki myśli i zachowań samobójczych zgłaszano podczas terapii cytalopramem lub w krótkim po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

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

Wydłużenie odcinka QT

Przypadki wydłużenia odcinka QT oraz komorowego zaburzenia rytmu, łącznie z *torsade de pointes*, odnotowano po wprowadzeniu produktu do obrotu, głównie u pacjentów płci żeńskiej z hipokaliemią lub z wcześniej istniejącym wydłużeniem odcinka QT lub z innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).

Złamania kości

Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Mechanizm prowadzący do tego ryzyka nie jest znany.

Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia SSRI

Przerwanie leczenia cytalopramem (szczególnie, gdy jest nagłe) zazwyczaj prowadzi do wystąpienia objawów z 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 i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalną, drażliwość, zaburzenia widzenia. Ogólnie objawy te są łagodne do umiarkowanych i samoograniczające, jednak u niektórych pacjentów mogą być poważne i (lub) długotrwałe. Dlatego, jeśli leczenie cytalopramem nie jest już konieczne, zaleca się stopniowe odstawianie leczenia poprzez zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 i punkt 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 do podmiotu odpowiedzialnego lub za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

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

Objawy

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

Postępowanie

Nie ma swoistego antidotum dla cytalopramu. Zaleca się stosowanie ogólnego leczenia objawowego i podtrzymującego czynności organizmu. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego, działających osmotycznie środków przeczyszczających (takich jak siarczany sodu) oraz zastosowanie płukania żołądka. W razie zaburzenia świadomości, pacjenta należy zaintubować. Należy monitorować EKG oraz parametry życiowe.

W przypadku przedawkowania u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca/bradyarytmią, pacjentów stosujących jednocześnie leki wydłużające odcinek QT oraz u pacjentów ze zmienionym metabolizmem, np. zaburzeniami wątroby, zaleca się monitoring EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Cytalopram jest racematem, a jego enancjomer S jest odpowiedzialny za działanie farmakologiczne. Działanie farmakodynamiczne produktu leczniczego jest związane przede wszystkim z silnym i selektywnym działaniem hamującym wychwyt zwrotny serotoniny (5-HT), z wysokim powinowactwem do pierwotnego miejsca wiązania. Wiąże się także do miejsca allosterycznego transportera serotoniny z 1000-krotnie mniejszym powinowactwem. Długotrwałe leczenie cytalopramem nie wywołuje tolerancji na hamowanie wychwyty zwrotnego 5-HT.

Działanie farmakodynamiczne

Cytalopram nie ma wpływu lub wywiera minimalny wpływ na wychwyt zwrotny noradrenaliny, dopaminy i kwasu gamma-aminomasłowego. Cytalopram nie wykazuje lub wykazuje w niewielkim stopniu powinowactwo do receptorów serotoninergicznych 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminergicznych D₁ i D₂, adrenergicznych alfa₁, alfa₂ i beta, histaminergicznych H₁ i muskarynowych cholinergicznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Tłumienie fazy szybkich ruchów gałek ocznych (ang. *Rapid Eye Movement*, REM) uważane jest za czynnik prognostyczny działania przeciwdepresyjnego. Cytalopram tłumi fazę snu REM i wydłuża fazę wolnofalową.

Nie oczekuje się wpływu cytalopramu na układ przewodzący serca ani ciśnienie tętnicze krwi.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cytalopram jest racematem, a jego enancjomer S jest odpowiedzialny za działanie farmakodynamiczne. Właściwości farmakokinetyczne opracowano dla racematu.

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Cytalopram metabolizowany jest do demetylocytalopramu, didemetylocytalopramu, N-tlenku cytalopramu i pozbawionej grup aminowych pochodnej kwasu propionowego. Głównymi enzymami metabolizującymi są CYP2C19 i CYP3A4.

Głównym związkiem obecnym w osoczu krwi jest cytalopram w postaci niezmienionej. Główne metabolity cytalopramu, demetylocytalopram i didemetylocytalopram są aktywne, jednakże wykazują

słabsze działanie i mniej selektywny charakter niż cytalopram. Uznaje się jednak, że nie nasilają one działania przeciwdepresyjnego cytalopramu.

Eliminacja

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

Liniowość

Farmakokinetyka cytalopramu jest liniowa a stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnięte jest po upływie 1-2 tygodni, a różnice stężenia produktu leczniczego w osoczu występujące pomiędzy poszczególnymi pacjentami są 4-krotne. Nie wykazano jednak wyraźnej zależności pomiędzy stężeniem cytalopramu w osoczu krwi i działaniem leczniczym czy występowaniem działań niepożądanych.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku, w wyniku zmniejszonego metabolizmu, stwierdzono wydłużenie okresu półtrwania cytalopramu w osoczu krwi (od 1,5 do 3,75 dni) oraz mniejsze wartości klirensu (od 0,08 do 0,3 L/min). Wartości stężeń w stanie stacjonarnym były około dwa razy większe u osób w podeszłym wieku w porównaniu do młodszych pacjentów, leczonych tą samą dawką.

Zaburzenie czynności wątroby

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

Zaburzenie czynności nerek

Cytalopram jest eliminowany wolniej u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, co nie wpływa istotnie na farmakokinetykę cytalopramu. Obecnie brak danych odnośnie leczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 mL/min).

Polimorfizm

U pacjentów o słabym metabolizmie z udziałem enzymu CYP2C19, w porównaniu do pacjentów o silnym metabolizmie z udziałem tego enzymu, występowało dwukrotnie większe stężenie czynnego enancjomeru w osoczu krwi. Nie obserwowano znaczących zmian w ekspozycji u osób wolniej metabolizujących przy udziale enzymu CYP2D6 (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Cytalopram wykazuje małą toksyczność ostrą.

Toksyczność przewlekła

W badaniach dotyczących przewlekłej toksyczności nie wykazano obaw, które ograniczałyby zastosowanie terapeutyczne cytalopramu. W oparciu o wyniki badań dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję (segment I, II i III) nie ma konieczności zachowania szczególnej ostrożności podczas stosowania leku u kobiet w wieku rozrodczym.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Otoczka:

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 4 lata
Pojemnik: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Pojemnik HDPE typu butelka:

30, 56, 100 i 500 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 12661

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 stycznia 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 stycznia 2012

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

31.08.2025