

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 prawie białe, obustronnie wypukłe. Po jednej stronie mają wytłoczony napis „10”.

Citabax 20

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

Citabax 40

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cytalopram jest wskazany w leczeniu depresji i w profilaktyce nawracających zaburzeń depresyjnych

oraz w leczeniu zespołu lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ciężkie zaburzenia depresyjne

Dorośli

Cytalopram należy podawać w pojedynczej dawce doustnej 20 mg na dobę. W zależności od reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć, maksymalnie do 40 mg na dobę. Na ogół poprawa następuje po tygodniu leczenia, ale może być widoczna dopiero od drugiego tygodnia leczenia.

Tak jak w przypadku wszystkich innych przeciwdepresyjnych produktów leczniczych, w razie konieczności dawkę należy dostosować po upływie 3 do 4 tygodni leczenia, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Chociaż prawdopodobieństwo wystąpienia objawów niepożądanych po zastosowaniu większych dawek jest większe, to jeżeli odpowiedź na leczenie po upływie kilku tygodni stosowania zalecanej dawki jest niewystarczająca, u niektórych pacjentów korzystne może być zwiększenie dawki maksymalnie do 40 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Dawkę należy dostosowywać ostrożnie, u każdego pacjenta indywidualnie, aby otrzymywał on najmniejszą skuteczną dawkę.

Pacjentów z depresją należy leczyć wystarczająco długo, przez co najmniej 6 miesięcy, aby mieć pewność, że objawy ustąpiły.

Leczenie zaburzenia lękowego z napadami lęku

Dorośli

Przez pierwszy tydzień 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 reakcji pacjenta na leczenie.

Leczenie należy rozpocząć od 10 mg/dobę, a następnie stopniowo zwiększać o 10 mg, w zależności od odpowiedzi pacjenta, do uzyskania zalecanej dawki. Aby zapobiec nasileniu objawów lęku napadowego, co zazwyczaj występuje we wczesnym etapie leczenia tego zaburzenia, zaleca się stosowanie niskiej dawki początkowej. Chociaż prawdopodobieństwo wystąpienia objawów niepożądanych po zastosowaniu większych dawek jest większe, u niektórych pacjentów korzystne może być stopniowe zwiększenie dawki maksymalnie do 40 mg na dobę, jeżeli po upływie kilku tygodni odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca (patrz punkt 5.1). Dawkowanie należy zmieniać ostrożnie, u każdego pacjenta indywidualnie, aby otrzymywał on najmniejszą skuteczną dawkę.

Pacjentów z zaburzeniami lękowymi z napadami lęku należy leczyć wystarczająco długo, aby mieć pewność, że objawy ustąpiły. Może to trwać kilka miesięcy albo nawet dłużej.

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 u dzieci ani 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 ma danych na temat stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 20 ml/min).

Osoby wolno metabolizujące leki z udziałem izoenzymu CYP2C19

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

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia cytalopramem

Należy unikać nagłego odstawienia leku. Po podjęciu decyzji o przerwaniu leczenia cytalopramem, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej 1-2 tygodni, aby ograniczyć ryzyko reakcji odstawienia (patrz punkty 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.

Sposób podawania

Cytalopram podaje się w pojedynczej dawce raz na dobę.

Produkt leczniczy Citabax można przyjmować o każdej porze dnia, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

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

Inhibitory monoaminoooksydazy (MAO)

W niektórych przypadkach obserwowano podobne objawy jak w zespole serotoninowym.

Cytalopramu nie wolno stosować w skojarzeniu z inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO), w tym z selegiliną w dawce powyżej 10 mg na dobę.

Nie należy stosować cytalopramu w ciągu 14 dni po zaprzestaniu podawania nieodwracalnych inhibitorów MAO lub w takim czasie po odstawieniu odwracalnych inhibitorów MAO (ang. *reversible monoamine oxidase inhibitor, RIMA*), jaki podany jest w informacji o danym leku.

Należy zachować przynajmniej 7-dniową przerwę między zakończeniem podawania cytalopramu a rozpoczęciem leczenia inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5).

Leczenie skojarzone cytalopramem z linezolidem jest przeciwwskazane chyba, że możliwa jest ścisła obserwacja kliniczna i monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.5).

Cytalopram jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwierdzonym wydłużeniem odstępu QT lub wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.

Cytalopram jest przeciwwskazany do stosowania jednocześnie z produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, dotyczących samookaleczania oraz samobójstw (określanych dalej jako zachowania samobójcze). Ryzyko to utrzymuje się do momentu wystąpienia pełnej remisji. Poprawa może nastąpić dopiero po upływie kilku lub więcej tygodni leczenia. Dlatego do tego czasu pacjentów należy ściśle obserwować. Z doświadczeń klinicznych wynika, iż ryzyko samobójstwa może zwiększać się we wczesnych etapach powrotu do zdrowia.

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

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Cytalopramu 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Należy zachować ostrożność, lecząc pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby (patrz punkt 4.2).

Lęk paradoksalny

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

Hiponatremia

Hiponatremia, prawdopodobnie spowodowana niewłaściwym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (ang. *SIADH*), była rzadko zgłaszana po zastosowaniu leków z grupy SSRI i na ogół ustępowała po zakończeniu leczenia. Grupę wysokiego ryzyka stanowią pacjentki w podeszłym wieku.

Akatzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI wiąże się z rozwojem akatzji, 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.

Mania

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

Napady drgawkowe

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych związane jest z ryzykiem napadów drgawkowych. Stosowanie cytalopramu należy przerwać u każdego pacjenta, u którego wystąpią drgawki. U pacjentów z nieustabilizowaną padaczką należy unikać stosowania cytalopramu, a pacjentów z opanowaną farmakologicznie padaczką należy ściśle kontrolować. Cytalopram 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. Wymagać to może zmiany dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

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 zwęzać 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 wąskim kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

Zespół serotoninowy

W rzadkich przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących leki z grupy SSRI. Na wystąpienie tego zespołu wskazuje jednoczesne pojawienie się takich objawów jak: pobudzenie, drżenia mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia (patrz punkt 4.5). W razie wystąpienia takiego zespołu objawów, cytalopram należy natychmiast odstawić oraz rozpocząć leczenie objawowe.

Leki serotoninergiczne

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

Krwotok

W związku ze stosowaniem leków z grupy SSRI zgłaszano przypadki wydłużonego czasu krwawienia i (lub) nieprawidłowych krwawieniach, 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 przyjmujących leki z grupy SSRI, zwłaszcza w razie jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne wpływające na płytki krwi lub inne substancje zwiększające ryzyko krwotoku, jak również u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Leczenie elektrowstrząsami

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

Odwracalne, selektywne inhibitory MAO-A

Informacja na temat skojarzonego leczenia znajduje się w punkcie 4.5.

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 cytalopramu i preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

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

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

Ryzyko 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 cytalopramem”, w punkcie 4.2).

Psychoza

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

Wydłużenie odstępu QT

Wykazano, że cytalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. Przypadki wydłużenia odstępu QT i niemierności 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 pacjentów ze stabilną chorobą serca, należy rozważyć wykonanie badania EKG.

Monitorowanie zapisu EKG może być konieczne po przedawkowaniu lub w zaburzeniach metabolicznych, np. w niewydolności wątroby.

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

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI*) oraz inhibitory wychwytu 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.

Substancje pomocnicze

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.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

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

Przeciwwskazana terapia skojarzona

Inhibitory MAO

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

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

W niektórych przypadkach objawy podobne były do objawów zespołu serotoninowego. Objawy interakcji substancji czynnej z inhibitorem MAO obejmują: pobudzenie, drżenie, drgawki kloniczne mięśni i hipertermię.

Wydłużenie odstępu QT

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych porównujących cytalopram 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 przeciwartmicyjne z klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (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

Selegilina (selektywny inhibitor MAO-B)

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

Leki o działaniu serotoninergicznym

Lit i tryptofan

Nie stwierdzono interakcji farmakodynamicznych cytalopramu i litu w badaniach klinicznych. Istnieją jednak doniesienia o nasileniu działania, gdy leki z grupy SSRI podawano z litem lub tryptofanem i dlatego skojarzoną terapię należy stosować z zachowaniem ostrożności. Należy kontynuować dotychczasową, standardową kontrolę stężenia litu we krwi.

Podawanie cytalopramu w skojarzeniu z lekami będącymi agonistami receptorów serotoninowych (np. z tramadolem lub sumatryptanem) może prowadzić do nasilenia działania związanego z receptorem 5-HT.

Do czasu uzyskania wystarczających danych, nie zaleca się stosowania cytalopramu w skojarzeniu z agonistami receptora 5-HT, takimi jak sumatryptan i inne tryptany (patrz punkt 4.4).

Ziele dziurawca zwyczajnego

Mogą wystąpić dynamiczne interakcje leków z grupy SSRI z preparatami ziołowymi zawierającymi dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), powodujące nasilenie działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Nie przeprowadzono badania interakcji farmakokinetycznych.

Krwotoki

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

Terapia elektrowstrząsami

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

Alkohol

Nie wykazano interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych cytalopramu z alkoholem. Jednakże nie zaleca się picia alkoholu w czasie stosowania cytalopramu.

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.

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].

Interakcje farmakokinetyczne

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

Pokarmy

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

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę cytalopramu

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

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

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. Konieczne może być dostosowanie dawki.

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). Może być konieczne zmniejszenie dawki cytalopramu na podstawie monitorowania działań niepożądanych podczas jednoczesnego leczenia (patrz punkt 4.4).

Metoprolol

Escytalopram (czynny enancjomer cytalopramu) jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania cytalopramu w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie z udziałem tego enzymu i mają mały wskaźnik terapeutyczny, np. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowane w niewydolności serca) lub niektóre leki działające na OUN, metabolizowane głównie z udziałem CYP2D6, np. leki przeciwdepresyjne, takie jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub leki przeciwpsychotyczne, takie jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawki. Podawanie w skojarzeniu z metoprololem spowodowało dwukrotne zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu, bez statystycznie znaczącego wzrostu działania metoprololu na ciśnienie tętnicze krwi i rytm serca.

Działanie cytalopramu na inne produkty lecznicze

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

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

Lewomepromazyna, digoksylna, 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 mefenytoiną), CYP2D6 (sparteiną, imipraminą, amitryptyliną, rysperydonem) oraz CYP3A4 [warfaryną, karbamazepiną (oraz jej metabolitem epoksydem karbamazepiny) i triazolamem].

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

Dezypramina, imipramina

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

Dostępne dane dotyczące stosowania u kobiet w ciąży (ponad 2500 przypadków) wskazują na brak toksyczności powodującej wady rozwojowe płodu lub noworodka. Jednakże cytalopram nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne oraz po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

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

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 ciepłoty 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 serotoninergeiczny, 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 4.6 i 4.8).

Karmienie piersią

Cytalopram przenika do mleka matki. Ocenia się, że karmione piersią dziecko otrzyma około 5% dobowej dawki dla matki w przeliczeniu na masę ciała (mg/kg mc.). U niemowląt stwierdzano jedynie objawy o małym znaczeniu lub w ogóle ich nie stwierdzano. Dostępne dane nie wystarczają jednak do oceny zagrożenia dla dziecka.

Zaleca się zachować ostrożność. Jeżeli leczenie cytalopramem uważane jest za konieczne, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią.

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, jako objaw samej choroby, a leki mogą zaburzać zdolność podejmowania decyzji i reakcji w sytuacjach nagłych. Należy poinformować pacjentów o tych działaniach oraz ostrzec, że ich zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn mogą być pogorszone.

4.8 Działania niepożądane

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

Zależność od dawki stwierdzono dla następujących działań niepożądanych: nasilonego pocenia się, suchości w ustach, 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 w zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu.

Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ 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	Nieznana	Nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Rzadko	Hiponatremia
	Nieznana	Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Zaburzenia snu
	Często	Pobudzenie, zmniejszenie popędu płciowego, lęk, nerwowość, stany splątania, zaburzenia orgazmu (kobiety), niezwykle sny, apatia
	Niezbyt często	Agresja, depersonalizacja, omamy, mania, zwiększenie popędu płciowego
	Nieznana	Napady panicznego lęku, bruksizm, niepokój, myśli samobójcze, zachowania samobójcze ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność, bezsenność, ból głowy
	Często	Drżenia, parestezje, zawroty głowy, zaburzenia uwagi, migrena, utrata pamięci
	Niezbyt często	Omdlenia
	Rzadko	Napady drgawkowe typu grand mal, dyskineza, zaburzenia smaku
	Nieznana	Drgawki, zespół serotoninowy, zaburzenia pozapiramidowe, akatyzyja, zaburzenia ruchowe
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic (które może prowadzić do ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania), patrz punkt 4.4.
	Nieznana	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Bradykardia, tachykardia
	Nieznana	Wydłużony odstęp QT, niemiarowość komorowa, w tym zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i>

Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	Krwotoki
	Nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Ziewanie, zapalenie błony śluzowej nosa
	Rzadko	Kaszel
	Nieznana	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość w ustach, nudności
	Często	Biegunka, wymioty, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, wzdęcia z oddawaniem gazów, zwiększone wydzielanie śliny
	Nieznana	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytnicy)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Zapalenie wątroby
	Nieznana	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Nasilone pocenie się
	Często	Świąd
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, plamica, nadwrażliwość na światło
	Nieznana	Wybroczyny, obrzęki naczynioruchowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Impotencja, zaburzenia wytrysku, niezdolność do wytrysku
	Niezbyt często	Kobiety: krwotok miesięczkowy
	Nieznana	Kobiety: krwotok maciczny Mężczyźni: priapizm Mlekotok Krwotok poporodowy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Oslabienie
	Często	Uczucie zmęczenia
	Niezbyt często	Obrzęk
	Rzadko	Gorączka, złe samopoczucie

Liczba pacjentów: cytalopram / placebo = 1346 / 545

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

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

Wydłużenie odstępu QT

Po wprowadzeniu leku do obrotu stwierdzono przypadki wydłużenia odstępu QT i niemierności 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).

Działania charakterystyczne dla tej grupy leków

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. Mechanizm powodujący takie ryzyko nie został wyjaśniony.

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

Odstawienie cytalopramu (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenia, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają małe lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się dłużej. 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 i (lub) alkoholu. Informowano o zgonach po przedawkowaniu samego cytalopramu; jednak w większości przypadków zgon nastąpił po przyjęciu z nim również innych leków.

Dawka śmiertelna nie jest znana. Pacjenci przeżyli po zażyciu dawki większej niż 2 g cytalopramu.

Spożywany jednocześnie alkohol może nasilać działanie cytalopramu.

Możliwa interakcja z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, inhibitorami MAO oraz innymi lekami z grupy SSRI.

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 Hiss, poszerzenie zespołu QRS, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie źrenic, zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*, stupor, pocenie się, sinicę, hiperwentylację, gorączkę, przedśionkową i komorową niemierność rytmu serca.

Mogą wystąpić zmiany w zapisie EKG, w tym rytm węzłowy, wydłużenie odstępów QT i poszerzenie zespołu QRS. Istnieją doniesienia o przypadkach śmiertelnych.

Odnotowano również utrzymującą się bradykardię z ciężkim niedociśnieniem oraz omdleniami.

W ciężkim zatruciu rzadko mogą wystąpić objawy przypominające zespół serotoninowy, obejmujące zmiany stanu psychicznego, hiperaktywność neuro-mięśniową i niestabilność układu autonomicznego. Może wystąpić gorączka i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy. Rzadko występowała rabdomioliza.

Leczenie

Nie ma swoistego antidotum dla cytalopramu.

Leczenie w przedawkowaniu powinno być objawowe i podtrzymujące oraz obejmować utrzymanie drożności dróg oddechowych, monitorowanie obrazu EKG i funkcji życiowych do czasu osiągnięcia stabilizacji stanu pacjenta. 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.

Należy rozważyć podanie w ciągu 1 godziny węgla aktywnego u dorosłych pacjentów i dzieci, którzy przyjęli dawkę przekraczającą 5 mg/kg mc. Wykazano, że węgiel aktywny podany ½ godziny po zażyciu cytalopramu zmniejsza jego wchłanianie do 50%.

Należy rozważyć podanie osmotycznie aktywnych środków przeczyszczających (np. siarczanu sodu) i wykonanie płukania żołądka.

Jeżeli pacjent jest nieprzytomny należy go intubować.

Jeżeli drgawki są częste lub utrzymujące się, należy podawać dożylnie diazepam.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

W odróżnieniu od wielu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i niektórych nowszych leków z grupy SSRI, cytalopram nie ma powinowactwa lub ma bardzo niewielkie powinowactwo do wielu receptorów, w tym receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ i D₂, adrenergicznych α_1 , α_2 i β , histaminowych H₁, muskarynowych, cholinergicznym, benzodiazepinowych i opioidowych. Szereg przeprowadzonych *in vitro* badań funkcjonalnych na wyizolowanych narządach, jak również badań funkcjonalnych *in vivo* potwierdziło brak powinowactwa do receptorów.

Cytalopram powoduje mniej typowych działań niepożądanych, takich jak suchość błon śluzowych jamy ustnej, zaburzenia pęcherza i jelit, niewyraźne widzenie, uspokojenie polekowe, toksyczny wpływ na serce i niedociśnienie ortostatyczne, co może być wyjaśnione tym, że nie ma on wpływu na receptory.

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

Działania farmakodynamiczne

Skrócenie fazy REM snu uznawane jest za wskaźnik działania przeciwdepresyjnego. Podobnie jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inne leki z grupy SSRI i inhibitory MAO, cytalopram skraca fazę snu REM i wydłuża fazę wolnofalową.

Choć cytalopram nie wiąże się z receptorami opioidowymi, nasila jednak działanie przeciwbólowe powszechnie stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych. Po podaniu cytalopramu występowało nasilenie hiperaktywności wywołanej przez d-amfetaminę.

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

Cytalopram nie zmniejszał wydzielania śliny w badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki, przeprowadzonym u ochotników. W żadnym z badań u zdrowych ochotników cytalopram nie wpłynął istotnie na parametry czynności serca i naczyń. Cytalopram nie wywiera wpływu na stężenie prolaktyny i 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

Cytalopram wchłania się nieomal całkowicie, niezależnie od przyjmowanych pokarmów (średnia wartość T_{max} 3,8 godziny). Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 80%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (V_d)_β wynosi około 12,3 l/kg. Cytalopram i jego główne metabolity wiążą się z białkami osocza w mniej niż 80%.

Metabolizm

Cytalopram jest metabolizowany do aktywnych metabolitów: demetylocytalopramu, didemetylocytalopramu, N-tlenku cytalopramu, nieaktywnej deaminowanej pochodnej kwasu propionowego. Wszystkie aktywne metabolity są również selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny, choć słabszymi od leku macierzystego. Cytalopram w postaci niezmienionej jest głównym związkiem obecnym w osoczu.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($T_{1/2\beta}$) wynosi około 1½ doby, klirens całkowity (Cl_s) osocza około 0,33 l/min, a wartość Cl_{oral} (po podaniu doustnym) wynosi około 0,41 l/min.

Cytalopram jest wydalany głównie z żółcią (85%), a pozostałość (15%) przez nerki. Około 12% dawki dobowej wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej. Klirens wątrobowy (resztkowy) wynosi około 0,35 l/min, a klirens nerkowy około 0,068 l/min.

Liniowość

Kinetyka leku ma przebieg liniowy. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnięte jest po 1-2 tygodniach. Średnie stężenie wynoszące 250 nmol/l (100-500 nmol/l) osiągnięte jest po dawce dobowej 40 mg. Nie ma wyraźnego związku pomiędzy stężeniem cytalopramu w osoczu a odpowiedzią terapeutyczną lub działaniami niepożądanymi.

Pacjenci w podeszłym wieku (od 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku wykazano dłuższy biologiczny okres półtrwania oraz mniejsze wartości klirensu spowodowane wolniejszym metabolizmem.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

Cytalopram jest eliminowany wolniej u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, co nie wpływa istotnie na farmakokinetykę cytalopramu. Obecnie nie ma danych odnośnie leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność

Cytalopram wykazuje małą ostrą toksyczność.

Przewlekła toksyczność

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

Badania nad wpływem na rozrodczość

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

Badania na zwierzętach wykazują, że cytalopram powoduje zmniejszenie wskaźnika płodności i ciąży, zmniejszenie liczby implantacji oraz zaburzenia spermy po ekspozycji na dawki znacznie wyższe niż stosowane u człowieka.

Możliwe działanie mutagenne i rakotwórcze

Cytalopram nie ma działania mutagennego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 101)

Celuloza mikrokrystaliczna (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 środków ostrożności dotyczących przechowywania.

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. Kubickiego 11
02-954 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**