

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA 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 SUBSTANCJI CZYNNEJ

Citabax 10

Jedna tabletka powlekana zawiera 10 mg cytalopramu w postaci bromowodorku cytalopramu (*Citalopramum*).
Tabletki powlekane, okrągłe, białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe. Po jednej stronie mają wytłoczony napis „10”.

Citabax 20

Jedna tabletka powlekana zawiera 20 mg cytalopramu w postaci bromowodorku cytalopramu (*Citalopramum*).
Tabletki powlekane, okrągłe, białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe. Po jednej stronie mają wytłoczony napis „20”, a po drugiej stronie rowek dzielący.

Citabax 40

Jedna tabletka powlekana zawiera 40 mg cytalopramu w postaci bromowodorku cytalopramu (*Citalopramum*).
Tabletki powlekane, okrągłe, białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe. Po jednej stronie mają wytłoczony napis „40”, a po drugiej stronie rowek dzielący.

Substancje pomocnicze, patrz pkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Citalopram 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

Dorośli

Depresja

Citalopram stosuje się w pojedynczej dawce dobowej wynoszącej 20 mg. W zależności od reakcji pacjenta na leczenie, dawkę tę można zwiększać do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 60 mg. Lek może być przyjmowany rano lub wieczorem, niezależnie od spożywanych posiłków. Leczenie należy kontynuować co najmniej przez 6 miesięcy w celu zapobiegania nawrotom.

Zespół lęku napadowego

Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych u tej grupy pacjentów, leczenie powinno rozpocząć się od małych dawek w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia paradoksalnego efektu lękotwórczego. W pierwszym tygodniu leczenia zaleca się zastosowanie dawki 10 mg na dobę, którą następnie zwiększa się do 20 mg na dobę. Dawkę tę można dalej zwiększać aż do osiągnięcia dawki maksymalnej wynoszącej 60 mg na dobę w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Maksymalną skuteczność cytalopramu u pacjentów z zaburzeniami lękowymi obserwuje się po około 3 miesiącach leczenia. Skuteczność ta zostaje utrzymana podczas kontynuowanego leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka dobową wynosi 20 mg. Dawkę tę można dalej zwiększać aż do osiągnięcia dawki maksymalnej wynoszącej 40 mg na dobę w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Nie zaleca się stosowania leku, ponieważ ani bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność nie były oceniane w tej grupie wiekowej.

Niewydolność wątroby

Powinno się stosować najmniejszą zalecaną dawkę leku, tj. 20 mg na dobę. Nie podawać dawek powyżej 30 mg na dobę.

Niewydolność nerek

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki leku w przypadku niewydolności nerek małego i średniego stopnia. Brak jest danych odnośnie stosowania leku w przypadkach ciężkiej niewydolności nerek (tj. w przypadku klirensu kreatyniny < 20 ml/min).

Sposób podawania

Cytalopram w tabletkach podaje się w pojedynczej dawce raz na dobę. Cytalopram w tabletkach można przyjmować o każdej porze dnia, z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cytalopram lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

MAOI (inhibitory monoaminooksydazy)

W niektórych przypadkach zaobserwowano objawy przypominające zespół serotoninowy.

Cytalopramu nie należy stosować u pacjentów otrzymujących inhibitory monoaminooksydazy (MAOI), w tym selegilinę, w dawkach dobowych przekraczających 10 mg/dobę. Cytalopramu nie należy podawać przez 14 dni od odstawienia nioselektywnych MAOI oraz przez określony czas po odstawieniu odwracalnego MAOI (RIMA), zgodnie z zaleceniami dotyczącymi przepisywania RIMA. Leków z grupy MAOI nie należy włączać do terapii przez siedem dni od odstawienia cytalopramu (patrz punkt 4.5).

Cytalopram jest przeciwwskazany w skojarzeniu z linezolidem, chyba że istnieje możliwość ścisłej obserwacji pacjenta i monitorowania ciśnienia krwi (patrz punkt 4.5).

Cytalopramu nie należy stosować łącznie z pimozydem (patrz również punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Leki przeciwdepresyjne nie powinny być stosowane w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, w której podawano placebo. Jeśli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany ze względu na możliwość wystąpienia zachowań samobójczych.

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

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 od rozpoczęcia leczenia. Zaleca się stosowanie małej dawki początkowej w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia paradoksalnego działania wywołującego stany lękowe (patrz punkt 4.2).

Hiponatremia

U pacjentów stosujących leki z grupy SSRI rzadko donoszono o występowaniu hiponatremii, występującej prawdopodobnie w wyniku nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) i na ogół ustępującej po zakończeniu leczenia. Szczególnie wysokie ryzyko występuje u pacjentów w podeszłym wieku.

Samobójstwo/-myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowań samobójczych). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisany jest produkt leczniczy Citabax, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znaczny stopień skłonności samobójczych, 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 w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienia zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Aktyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI wiąże się z rozwojem aktyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub denerwującym stanem niepokoju i potrzebą poruszania się, którym często towarzyszy niezdolność siedzenia lub stania bez ruchu. Wystąpienie aktyzji jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia. Zwiększenie dawki może być szkodliwe u pacjentów, u których wystąpią te objawy.

Mania

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

Napady padaczkowe

W czasie leczenia przeciwdepresyjnego istnieje możliwość wystąpienia napadów padaczkowych. U każdego pacjenta, u którego wystąpią napady padaczkowe, należy odstawić cytalopram. Należy unikać stosowania cytalopramu u pacjentów z niestabilną padaczką, a pacjentów ze skutecznie leczoną padaczką należy uważnie monitorować. W razie zwiększenia częstości napadów padaczkowych cytalopram należy odstawić.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą stosowanie produktów leczniczych z grupy SSRI może utrudniać kontrolę stężenia glukozy we krwi. Dlatego też u tych pacjentów może być konieczna modyfikacja dawek insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Zespół serotoninowy

Rzadko notowano wystąpienie objawów zespołu serotoninowego u pacjentów leczonych produktami z grupy SSRI. Objawy takie jak pobudzenie, drżenia, drgawki miokloniczne oraz wysoka gorączka występujące równocześnie mogą być objawami zespołu serotoninowego. Należy natychmiast odstawić leczenie cytalopramem i wprowadzić leczenie objawowe.

Leki serotoninergiczne

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

W trakcie stosowania leków z grupy SSRI donoszono o wydłużeniu czasu krwawienia i (lub) przypadkach zaburzeń krwawienia, takich jak wybroczyny, krwotoki ginekologiczne, krwawienia z przewodu pokarmowego i inne krwawienia skórne lub z błon śluzowych (patrz punkt 4.8). Z tego powodu należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących leki z tej grupy SSRI szczególnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki które mogą wpływać na czynność płytek krwi lub inne substancje czynne, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoków, jak również u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Terapia elektrowstrząsowa

Mało jest danych klinicznych odnośnie jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI i elektrowstrząsów, dlatego należy zachować ostrożność.

Odwracalne, selektywne inhibitory MAO-A

Na ogół nie zaleca się skojarzonego leczenia cytalopramem i inhibitorami MAO-A z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

Równoczesne leczenie nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami MAO - patrz punkt 4.5.

Ziele dziurawca

Jednoczesne stosowanie Cytalopramu i produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych. Dlatego też nie należy jednocześnie stosować cytalopramu i produktów zawierających ziele dziurawca (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienne po odstawieniu leków z grupy SSRI

Objawy odstawienne po przerwaniu leczenia są częste, szczególnie jeśli odstawienie leku jest nagłe (patrz punkt 4.8). W badaniu klinicznym z zastosowaniem cytalopramu, dotyczącym zapobiegania nawrotom, zdarzenia niepożądane obserwowane po przerwaniu aktywnej terapii wystąpiły u 40% pacjentów, w porównaniu do 20% pacjentów kontynuujących leczenie cytalopramem.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych 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 oraz wyraziste sny), pobudzenie i niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego, jednak u niektórych pacjentów mogą być silnie wyrażone.

Zazwyczaj objawy występują w ciągu pierwszych kilku dni po odstawieniu leczenia, jednak istnieją bardzo rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę leku. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zwykle w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W razie odstawiania leku zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki cytalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz „Objawy odstawienne obserwowane po odstawieniu leków z grupy SSRI, punkt 4.2).

Psychoza

Leczenie pacjentów psychotycznych z epizodami depresyjnymi może powodować nasilenie objawów psychotycznych.

Wydłużenie odstępu QT

Zwiększone stężenia substancji pobocznego metabolitu (didemetilocytalopramu) we krwi mogą teoretycznie powodować wydłużenie odstępu QT u pacjentów z hipokaliemią/hipomagnezmią. W przypadku przedawkowania lub przy zmianach metabolizmu z podwyższeniem stężenia szczytowego, np. zaburzeniach wątroby, można zalecić monitorowanie za pomocą EKG.

Substancje pomocnicze

Tabletki zawierają laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Na poziomie farmakodynamicznym odnotowano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania cytalopramu z moklobemidem i bupironem.

Przeciwwskazane terapie skojarzone

Inhibitory MAO

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

Odnotowano przypadki ciężkich i niekiedy zakończonych zgonem reakcji u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI w połączeniu z inhibitorem monoaminooksydazy (MAOI), w tym nieodwracalnym MAOI - selegiliną oraz odwracalnymi MAOI - linezolidem i moklobemidem, oraz u pacjentów, którzy niedawno odstawili leczenie SSRI i rozpoczęli przyjmowanie MAOI. W niektórych przypadkach objawy przypominały zespół serotoninowy. Objawy interakcji substancji czynnej z MAOI obejmują: pobudzenie, drżenie, drgawki miokloniczne oraz hipertermię.

Pimozyd

Równoczesne podawanie pojedynczej dawki 2 mg pimozydu pacjentom leczonym racemicznym cytalopramem w dawce 40 mg/dobę przez 11 dni powodowało zwiększenie wartości AUC i C_{max} pimozydu, jednak wynik ten nie był powtarzalny w całym badaniu. Jednoczesne podawanie pimozydu i cytalopramu powodowało średnie wydłużenie odstępu QT o około 10 ms. W związku z interakcjami odnotowanymi w przypadku stosowania małych dawek pimozydu, skojarzone podawanie cytalopramu i pimozydu jest przeciwwskazane.

Terapie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności podczas stosowania

Selegilina (selektywny inhibitor MAO-B)

Badanie interakcji farmakokinetycznych/farmakodynamicznych, w którym cytalopram (20 mg na dobę) podawano w skojarzeniu z selegiliną (10 mg na dobę)(selektywnym inhibitorem MAO-B) nie wykazało istotnych z klinicznego punktu widzenia interakcji. Jednoczesne stosowanie cytalopramu i selegiliny (w dawkach powyżej 10 mg na dobę) nie jest zalecane.

Serotoninerгіczne produkty lecznicze

Lit i tryptofan

Nie stwierdza się interakcji farmakodynamicznej w badaniach klinicznych, w których cytalopram podawano w skojarzeniu z litem. Jednakże donoszono o zwiększonej sile działania leków po jednoczesnym podawaniu produktów z grupy SSRI oraz soli litu i (lub) tryptofanu. Z tego powodu powinno się zachować szczególną ostrożność w przypadku konieczności jednoczesnego podawania cytalopramu z wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Zawsze należy wykonywać rutynowe oznaczenia stężenia litu we krwi.

Podawanie cytalopramu w skojarzeniu z produktami leczniczymi o działaniu serotoninerгіcznym (np. z tramadolem, sumatryptanem) może prowadzić do nasilenia działania związanego z przekąźnictwem 5-HT. Do czasu, aż dostępne będą dalsze informacje, jednoczesne stosowanie cytalopramu i agonistów 5-HT takich jak sumatryptan i inne tryptany nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Ziele dziurawca

Istnieje możliwość wystąpienia interakcji dynamicznych pomiędzy lekami z grupy SSRI a produktami zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), co może spowodować zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Nie badano interakcji farmakokinetycznych.

Krwotoki

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe, produkty lecznicze, które mogą wpływać na czynność płytek krwi, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy, dipirydamol oraz tyklopidyna lub inne leki (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne, fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwd depresyjne), które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 4.4).

Terapia elektrowstrząsowa

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

Alkohol

Nie wykazano interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych pomiędzy cytalopramem i alkoholem. Nie zaleca się jednak picia alkoholu w trakcie stosowania cytalopramu.

Produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT lub hipokaliemię/hipomagnezemię

Zalecana jest ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków powodujących wydłużenie odstępu QT lub leków wywołujących hipokaliemię/hipomagnezemię, ponieważ podobnie jak cytalopram, mogą wydłużać odstęp QT.

Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy

Leki z grupy SSRI mogą powodować obniżenie progu drgawkowego. Zaleca się zachowanie ostrożności przy jednoczesnym stosowaniu innych produktów leczniczych mogących obniżać próg drgawkowy (np. leków

przeciwdepresyjnych (trójpierścieniowych, leków z grupy SSRI), leków neuroleptycznych (fenotiazyny, tioksanten i butyryfenon), meflokiny, bupropionu i tramadolu).

Dezypramina, imipramina

W badaniu farmakokinetycznym nie wykazano wpływu na stężenie cytalopramu ani imipraminy, chociaż stężenie dezypraminy, głównego metabolitu imipraminy, wzrosło. Gdy podawano dezypraminę w skojarzeniu z cytalopramem, obserwowano wzrost stężenia dezypraminy w osoczu. Konieczne może być zmniejszenie dawki dezypraminy.

Leki neuroleptyczne

Doświadczenie z cytalopramem nie wykazało klinicznie znaczących interakcji z lekami neuroleptycznymi. Jednak podobnie jak w przypadku innych leków z grupy SSRI, nie można wykluczyć możliwości wystąpienia reakcji farmakodynamicznej.

Interakcje farmakokinetyczne

Biotransformacja cytalopramu do demetylocytalopramu dokonuje się za pośrednictwem izoenzymów cytochromu P450: CYP2C19 (ok. 38%), CYP3A4 (ok. 31%) i CYP2D6 (ok. 31%). Fakt, 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 drugi. Dlatego też istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że jednoczesne podawanie cytalopramu z innymi produktami leczniczymi w praktyce klinicznej wywoła reakcje farmakokinetyczne produktów leczniczych.

Jedzenie

Nie wykazano wpływu pożywienia na wchłanianie ani inne właściwości farmakokinetyczne cytalopramu. Podawanie w skojarzeniu z ketokonazolem (silnym inhibitorem CYP3A4) nie spowodowało zmiany właściwości farmakokinetycznych cytalopramu.

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

Cymetydyna

Cymetydyna - inhibitor enzymów - wywołała niewielkie zwiększenie średniego stężenia cytalopramu w stanie stacjonarnym. Zaleca się zatem zachowanie ostrożności podczas podawania dużych dawek cytalopramu w skojarzeniu z dużymi dawkami cymetydyny. Jednoczesne podawanie escytalopramu (czynnego enancjomeru cytalopramu) z omeprazolem w dawce 30 mg raz na dobę (inhibitor CYP2C19) spowodowało umiarkowany (około 50%) wzrost stężenia escytalopramu w osoczu. Z tego względu zaleca się zachowanie ostrożności przy jednoczesnym stosowaniu z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazolem, ezomeprazolem, fluwoksaminą, lanzoprazolem, tyklopidyną) lub cymetydyną. W oparciu o monitorowanie działań niepożądanych w trakcie leczenia skojarzonego, konieczne może być zmniejszenie dawki cytalopramu.

Metoprolol

Escytalopram (czyny enancjomer cytalopramu) jest inhibitorem enzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy cytalopram podaje się w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie przez ten enzym i które mają wąski indeks terapeutyczny, np. flekainidem, propafenonem i metoprololem (przy stosowaniu w niewydolności serca), lub niektórymi produktami leczniczymi wpływającymi na OUN, które są metabolizowane głównie przez CYP2D6, np. lekami przeciwdepresyjnymi takimi jak dezypramina, kłomipramina i nortryptylina, lub lekami przeciwpyschotycznymi takimi jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Konieczne może być dostosowanie dawki. Jednoczesne stosowanie z metoprololem powodowało dwukrotny wzrost stężenia metoprololu w osoczu, ale nie spowodowało statystycznie znaczącego wzrostu wpływu metoprololu na ciśnienie krwi i częstość akcji serca.

Wpływ cytalopramu na inne produkty lecznicze

Badanie interakcji farmakokinetycznych / farmakodynamicznych, w którym cytalopram podawano w skojarzeniu z metoprololem (substratem CYP2D6) wykazało dwukrotne zwiększenie stężenia metoprololu, ale

nie wykazało statystycznie istotnego wzrostu działania metoprololu na ciśnienie krwi i częstość akcji serca u zdrowych ochotników.

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

Lewomepromazyna, digoksyna, karbamazepina

Nie obserwowano zmian właściwości farmakokinetycznych lub jedynie bardzo małe zmiany, nie mające 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 ani digoksyną (co oznacza, że cytalopram nie indukuje ani nie hamuje glikoproteiny P).

4.6 Ciąża lub laktacja

Ciąża

Duża ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (ponad 2500 przypadków stosowania leku) wskazuje na brak toksycznego wpływu powodującego deformację płodu/novorodka. Jeżeli istnieją wskazania kliniczne cytalopram może być stosowany w okresie ciąży, biorąc pod uwagę poniższe aspekty.

Jeśli matka przyjmowała produkt leczniczy Citabax w późniejszych stadiach ciąży, w szczególności w trzecim trymestrze, noworodka należy poddać obserwacji. W czasie ciąży należy unikać nagłego odstawienia leku.

U noworodków, których matki w późniejszych stadiach ciąży przyjmowały leki z grupy SSRI/SNRI, wystąpiły następujące działania niepożądane: zaburzenia oddechowe, sinica, bezdech, napady drgawkowe, wahania ciepłoty ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, hiperrefleksja, drżenia, drżączka, drażliwość, letarg, nieustający płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być zarówno wynikiem działania serotonergicznego, jak objawami odstawiennymi. W większości przypadków powikłania pojawiają się natychmiast lub wkrótce (<24 godziny) po porodzie.

Badania epidemiologiczne wykazały, że stosowanie SSRI w ciąży, szczególnie pod koniec, może zwiększyć ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (PPHN). Zaobserwowana częstość wystąpienia choroby wynosiła około 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej, u noworodków występuje 1 do 2 przypadków przetrwałego nadciśnienia płucnego (PPHN) na 1000 ciąż.

Laktacja

Cytopram przenika do mleka kobiecego. Ocenia się, że karmione piersią niemowlę otrzyma około 5% dawki przeznaczonej dla matki w przeliczeniu na masę ciała (mg/kg mc.). U niemowląt nie obserwowano żadnych objawów lub obserwowano jedynie objawy o małym znaczeniu. Dostępne dane nie wystarczają jednak do oceny zagrożenia dla dziecka. Zaleca się zachowanie ostrożności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Cytopram wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Produkty lecznicze o działaniu psychotropowym mogą powodować zaburzenia osądu i zdolności szybkiego reagowania. Pacjentów należy uprzedzić o możliwości wystąpienia tych objawów i ostrzec, że ich zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania cytalopramu na ogół są niezbyt nasilone i mają charakter przemijający. Najczęściej występują podczas pierwszych 1 do 2 tygodni leczenia, zwykle ich nasilenie następnie zmniejsza się. Reakcje niepożądane przedstawiono wg klasyfikacji MedDRA.

Zależność od dawki stwierdzono dla następujących działań niepożądanych: nadmierne pocenie się, suchość błon śluzowych jamy ustnej, bezsenność, biegunka, nudności i zmęczenie.

Tabela przedstawia odsetek reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem leków z grupy SSRI i (lub) cytalopramu, obserwowanych u >1% pacjentów w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby lub po wprowadzeniu leku do obrotu. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nie znana	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Nie znana	Nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Nie znana	Nieprawidłowe wydzielanie ADH
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Rzadko	Hiponatremia
	Nie znana	Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Pobudzenie, zmniejszenie popędu płciowego, niepokój, nerwowość, stany splątania, zaburzenia orgazmu (kobiety), nietypowe sny
	Niezbyt często	Agresja, depersonalizacja, omamy, mania
	Nie znana	Napady lęku panicznego, bruksizm, niepokój psychoruchowy, wyobrażenie samobójstwa, zachowania samobójcze ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność, bezsenność
	Często	Drżenie, parestezje, zawroty głowy, zaburzenia uwagi
	Niezbyt często	Omdlenia
	Rzadko	Napady drgawkowe typu „ <i>grand maF</i> ”, dyskineza, zaburzenia smaku
	Nie znana	Napady drgawkowe, zespół serotoninowy, zaburzenia pozapiramidowe, akatyzja, zaburzenia ruchowe
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic
	Nie znana	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Bradykardia, tachykardia
	Nie znana	Wydłużenie odcinka QT ¹
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	Krwotoki
	Nie znana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Ziewanie
	Nie znana	Krwawienie z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość błon śluzowych jamy ustnej, nudności
	Często	Biegunka, wymioty, zaparcia
	Nie znana	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytu)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Zapalenie wątroby
	Nie znana	Nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Nadmierne pocenie się
	Często	Świąd
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, plamica, reakcje wrażliwości na światło
	Nie znana	Wybroczyny, obrzęki naczyń ruchowe
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
	Nie znana	Kobiety: krwotok maciczny Mężczyźni: priapizm, mlekotok
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie
	Niezbyt często	Obrzęk
	Rzadko	Gorączka

Liczba pacjentów: cytalopram / placebo = 1346 / 545

¹ Przypadki wydłużenia odstępu QT odnotowano w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, głównie u pacjentów z wcześniej występującą chorobą serca

² Przypadki wyobrażenia samobójstwa i zachowań samobójczych obserwowano w trakcie leczenia cytalopramem lub wkrótce po odstawieniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Objawy odstawienne obserwowane po odstawieniu leków z grupy SSRI

Odstawienie cytalopramu (szczególnie, gdy jest nagłe) często prowadzi do objawów odstawiennych. Najczęściej zgłaszane reakcje, to zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się dłużej. Dlatego też, gdy stosowanie cytalopramu nie jest już wymagane, należy stopniowo odstawić lek przez zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania i punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

	Cytalopram %	Placebo %	Odpowiedź—zależna od dawki
Nasilone pocenie się	42+*	83	Tak
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	+8,6*	+2é	Tak
Pobudzenie	2,9*	+3	
Zmniejszenie łaknienia n. s. i. ¹		+5	
Impotencja	30*	+5	
Bezsennność n. s. g. i. ²	+3,8	+2,8	Tak

Zmniejszenie popędu płciowego	2,2*	0,4	
Senność	+6,2*	9	Tak
Ziewanie	+9*	0,2	
Biegunka n. s. i ¹	79	6,2	Tak
Nudności	22,2*	44,4	Tak
Zaburzenia wytrysku n. s. i. ⁴	2,4	—	
Niezdolność do wytrysku	4,2*		
Zahamowanie orgazmu u kobiet	2,5*		
Uczucie zmęczenia	5,5	3?	Tak

Efekt klasy

Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych wykazały wzrost ryzyka złamania kości u pacjentów przyjmujących SSRI i TCA. Mechanizm prowadzący do tych działań jest nieznany.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dane kliniczne dotyczące przedawkowania cytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach odnoszą się do jednoczesnego przedawkowania innych leków i (lub) alkoholu. Informowano o przypadkach śmiertelnych po przedawkowaniu samego cytalopramu; jednak w większości przypadków zgon nastąpił na skutek przedawkowania jednocześnie stosowanych leków.

Objawy

W zgłaszanych przypadkach przedawkowania cytalopramu zgłaszano następujące objawy: drgawki, tachykardię, senność, wydłużenie odstępu QT, śpiączkę, wymioty, drżenia, niedociśnienie, zatrzymanie akcji serca, nudności, zespół serotoninowy, pobudzenie, bradykardię, zawroty głowy, blok odnogi pęczka Hisa, poszerzenie zespołu QRS, hiperwentylację, rozszerzenie źrenic, wielokształtny częstoskurcz komorowy, stupor, pocenie się, sinicę, hiperwentylację i arytmie przedsionkową i komorową.

Leczenie

Nie ma swoistego antidotum dla cytalopramu. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące czynności życiowe. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego, leków przeczyszczających działających osmotycznie (takich jak siarczany sodu) oraz płukanie żołądka. W razie zaburzeń przytomności pacjenta należy intubować. Zaleca się monitorowanie EKG i czynności życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

Badania biochemiczne i behawioralne wykazały, że cytalopram jest silnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny (5HT). W czasie długotrwałego leczenia nie dochodzi do rozwoju zjawiska tolerancji na lek. Cytalopram jest najbardziej wybiórczym z dotychczas opisanych selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny. Nie wykazuje lub wykazuje tylko minimalny wpływ na wychwyt zwrotny noradrenaliny (NA), dopaminy (DA) oraz kwasu gamma-amino-masłowego (GABA).

W przeciwieństwie do wielu leków z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz niektórych leków z grupy SSRI, cytalopram ma małe powinowactwo (lub w ogóle go nie posiada) w stosunku do wielu receptorów, w tym: 5HT_{1A}, 5HT₂, DA-D₁ i DA-D₂, receptorów alfa-1 i alfa-2, receptorów beta, receptorów

histaminowych H_1 , muskarynowych, cholinergicznym, benzodiazepinowym i opioidowym. Wiele badań *in vitro* na izolowanych narządach oraz badania *in vivo* potwierdziło brak powinowactwa do tych receptorów. Może to tłumaczyć, dlaczego cytalopram powoduje mniej typowych działań niepożądanych, jak suchota błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia mikcji oraz zaburzenia jelitowe, zaburzenia widzenia, sedacja, kardiotoxyczność i ortostatyczne spadki ciśnienia krwi.

Skrócenie fazy szybkich ruchów gałek ocznych (fazy REM) snu uważane jest za czynnik prognostyczny działania przeciwdepresyjnego. Podobnie jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inne leki z grupy SSRI oraz MAOI, cytalopram skraca fazę REM oraz wydłuża fazę wolnofalową. Pomimo że cytalopram nie wiąże się z receptorami opioidowymi, to jednak potęguje działanie antynocyceptywne powszechnie stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych. Po podaniu cytalopramu obserwowano zwiększoną hiperaktywność wywołaną przez d-amfetaminę. Główne metabolity cytalopramu są również selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, jednak ich siła i selektywność są mniejsze w porównaniu z cytalopramem. Z drugiej strony, selektywność tych metabolitów jest większa niż wielu innych nowych leków z grupy SSRI. Metabolity nie wpływają na ogólny efekt przeciwdepresyjny.

U ludzi cytalopram nie zaburza funkcji intelektualnych ani psychoruchowych. Wykazuje również minimalne działanie lub w ogóle nie wykazuje działania sedatywnego, niezależnie od tego, czy lek stosowany jest sam, czy też razem z alkoholem.

Cytalopram nie zmniejszał wytwarzania śliny w badaniu pojedynczej dawki przeprowadzonym u zdrowych ochotników. W żadnym z badań nie stwierdzono również działania na układ sercowo-naczyniowy. Cytalopram nie wpływa na stężenie hormonu wzrostu w surowicy. Podobnie jak inne leki z grupy SSRI, cytalopram może powodować zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, co jest wtórne do pobudzania wydzielania prolaktyny przez serotoninę i nie ma znaczenia klinicznego.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji (V_d)_β wynosi 12-17 l/kg. Cytalopram i jego główne metabolity wiążą się z białkami osocza w mniej niż 80%.

Metabolizm

Cytalopram jest metabolizowany do aktywnych metabolitów: demetylocytalopramu, di-demetylocytalopramu, N-tlenku cytalopramu, nieaktywnej deaminowanej pochodnej kwasu propionowego. Wszystkie aktywne metabolity są również selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, choć słabszymi od leku macierzystego. Cytalopram w postaci niezmienionej jest głównym związkiem obecnym w osoczu krwi. Stężenia demetylocytalopramu i didemetylocytalopramu wynoszą zazwyczaj odpowiednio 30-50% i 5-10% stężenia cytalopramu. Biotransformacja cytalopramu do demetylocytalopramu zachodzi przy udziale cytochromu CYP2C19 (około 60%), CYP3A4 (około 30%) i CYP2D6 (około 10%).

Eliminacja

Okres półtrwania eliminacji ($T_{1/2\beta}$) wynosi około 1 doby, klirens całkowity (Cl_s) - około 0,3 - 0,4 l/min, a wartość Cl_{oral} (dotycząca przenikania leku z osocza krwi do śliny) wynosi około 0,4 l/min. Cytalopram jest wydalany głównie z żółcią (85%), a pozostałość (15%) przez nerki. Około 12 - 23% dawki dobowej wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej. Klirens wątrobowy (resztkowy) wynosi około 0,3 l/min, a klirens nerkowy około 0,05 - 0,08 l/min.

Kinetyka leku ma przebieg liniowy. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane jest po około 1-2 tygodni. Średnie stężenie wynoszące 300 nmol/l (165-405 nmol/l) osiągane jest po podaniu dawki dobowej 40 mg. Nie ma oczywistego związku pomiędzy stężeniem cytalopramu w osoczu krwi a odpowiedzią terapeutyczną lub działaniami niepożądanymi.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku wykazano dłuższy biologiczny okres półtrwania (1,5-3,75 dni) oraz mniejsze wartości klirensu (0,08-0,3 l/min) spowodowane wolniejszym metabolizmem. Wartości stężeń w stanie stacjonarnym były około dwa razy większe u osób w podeszłym wieku w porównaniu do młodszych pacjentów leczonych tą samą dawką.

Zaburzenie czynności wątroby

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

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).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cytalopram cechuje się małą ostrą toksycznością. W badaniach dotyczących przewlekłej toksyczności nie wykazano żadnych objawów, które ograniczałyby zastosowanie terapeutyczne cytalopramu. W oparciu o wyniki badań dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję nie ma konieczności zachowania szczególnej ostrożności podczas stosowania leku u kobiet w wieku rozrodczym. Cytalopram nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

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

Otoczka: Opadry white 20H 58983:

Hypromeloza 29105cP (E 464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol propylenowy
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Talk

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość pojemnika

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

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Nie ma szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o. o. ul.
Kubickiego 11
02-954 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki powlekane 10 mg; Pozwolenie MZ nr 10915
Tabletki powlekane 20 mg; Pozwolenie MZ nr 10916
Tabletki powlekane 40 mg; Pozwolenie MZ nr 10917

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

30.04.2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO