CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cital, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana
Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana z kreską dzielącą.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cital jest wskazany w leczeniu depresji w fazie początkowej oraz w leczeniu podtrzymującym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cytalopram należy przyjmować doustnie w pojedynczej dawce 20 mg, o dowolnej porze dnia. Tabletki można przyjmować niezależnie od pokarmu, popijając płynem.

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

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat):
U pacjentów w podeszłym wieku dawkę należy zmniejszyć do połowy dawki zalecanej dorosłym, np. 10 do 20 mg na dobę. Maksymalna dawka u pacjentów w podeszłym wieku wynosi 20 mg/dobę.(patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Brak informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:
U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę przez pierwsze dwa tygodnie leczenia. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ostrożność oraz szczególną uwagę podczas dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z wolnym metabolizmem z udziałem cytochromu CYP2C19
U pacjentów, u których stwierdzono wolny metabolizm z udziałem cytochromu CYP2C19, zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę przez pierwsze dwa tygodnie leczenia. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat):
Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży. Nie należy stosować cytalopramu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

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

Cytalopram jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwierdzonym wydłużonym odstępem QT lub wrodzonym zespołem wydłużonego QT.

Cytalopramu nie należy stosować jednocześnie z produktami leczniczymi o znanym działaniu wpływającym na wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5).

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)
Przypadki ciężkich reakcji, niekiedy powodujących zgon, obserwowano u pacjentów otrzymujących selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) w skojarzeniu z inhibitorem monoaminooksydazy (IMAO), w tym z selektywnym inhibitorem MAO-B – selegiliną oraz odwracalnym inhibitorem MAO, np. moklobemidem, oraz u pacjentów, którzy niedawno zaprzestali stosowania leku z grupy SSRI i rozpoczęli stosowanie inhibitora MAO.

W niektórych przypadkach obserwowano objawy podobne do zespołu serotoninowego.

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

Leczenie cytalopramem można rozpocząć 14 dni po zaprzestaniu podawania nieodwracalnych inhibitorów MAO i w okresie określonym dla odstawienia odwracalnych inhibitorów MAO, podanym w charakterystyce produktu odwracalnego inhibitora MAO.

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

Cytalopram nie powinien być stosowany jednocześnie z pimozydem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby
Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się, aż do uzyskania istotnej remisji. Ponieważ poprawa może nastąpić dopiero po kilku pierwszych tygodniach leczenia lub później, pacjenci powinni być ściśle monitorowani do czasu jej wystąpienia. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli lub prób samobójczych i powinni być ściśle monitorowani podczas leczenia. Metaanaliza

kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone ryzyko (w porównaniu do placebo) zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, przyjmujących leki przeciwdepresyjne.

Pacjenci, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka, w trakcie stosowania cytalopramu powinni być ściśle monitorowani, zwłaszcza na początku leczenia lub po zmianie dawki. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Podczas pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, objawy poprawy stanu pacjenta nie są widoczne. Z tego powodu pacjenci powinni być w tym czasie ściśle monitorowani. Ryzyko prób samobójczych jest charakterystyczne dla depresji i może utrzymywać się aż do momentu wystąpienia istotnego działania leczniczego cytalopramu. Z doświadczeń klinicznych ze wszystkimi lekami z grupy SSRI wynika, iż ryzyko prób samobójczych może być większe w początkowym okresie leczenia. Z tego powodu, w celu zmniejszenia ryzyka przedawkowania, cytalopram należy przepisywać w jak najmniejszych ilościach.

U pacjentów z cukrzycą cytalopram może wpływać na wydzielanie insuliny i stężenie glukozy we krwi. Może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków hipoglikemizujących.

Należy zaprzestać leczenia cytalopramem, gdy u pacjenta wystąpią napady padaczki. Cytalopramu nie należy stosować u pacjentów z niestabilną padaczką, a pacjentów z kontrolowaną padaczką należy monitorować. Należy zaprzestać stosowania cytalopramu w przypadku zwiększenia częstości napadów drgawek.

W przypadku nagłego przerwania leczenia cytalopramem mogą wystąpić reakcje odstawienia. Reakcje te objawiają się: zawrotami głowy, parestezjami (w tym uczucie jak porażenie prądem), zaburzeniami snu (w tym bezsenności i nasilonych snów), pobudzeniem, lękiem, drżeniami mięśniowymi, nudnościami i (lub) wymiotami, splątaniem, poceniem się, bólem głowy, biegunką, kołataniem serca, chwiejnością emocjonalną, drażliwością i zaburzeniami widzenia (patrz punkt 4.8). Cytalopram należy odstawiać powoli, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki leku przez okres od 1 do 2 tygodni.

Doświadczenie kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI (w tym cytalopramu) i leczenia elektrowstrząsami są ograniczone i dlatego zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności.

Podczas stosowania cytalopramu u pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie należy zachować ostrożność. W razie wystąpienia fazy maniakalnej, leczenie cytalopramem należy przerwać.

Podczas leczenia lekami z grupy SSRI opisywano przypadki przedłużonego czasu krwawienia i (lub) zaburzeń krzepnięcia krwi, takich jak: wybroczyny, krwotoki z dróg rodnych, krwawienia z przewodu pokarmowego i inne krwawienia w obrębie skóry lub błon śluzowych (patrz punkt 4.8). Zaleca się ostrożność u pacjentów stosujących leki z grupy SSRI podczas jednoczesnego stosowania leków, które wpływają na czynność płytek krwi lub mogą zwiększać ryzyko krwotoku, jak również u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Rzadko informowano o przypadkach zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących leki z grupy SSRI. Jednoczesne wystąpienie objawów, takich jak zaburzenie czynności układu autonomicznego, splątanie, pobudzenie, drżenie mięśni, mioklonie i hipertermia może wskazywać na ten zespół (patrz punkt 4.5). W razie wystąpienia tego zespołu należy natychmiast przerwać stosowanie cytalopramu i zastosować leczenie objawowe.

Podczas leczenia pacjentów z psychozami, u których wystąpi depresja, zastosowanie cytalopramu może nasilić objawy psychotyczne.

Wydłużenie odstępu QT
Wykazano, że cytalopram może powodować zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu komorowego, w tym typu *torsade de pointes*, głównie u kobiet, pacjentów z hipokaliemią lub z współistniejącym wydłużeniem odstępu QT lub 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, z ostatnio przebytym zawałem lub z niewyrównaną niewydolnością serca.
Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu serca. Stężenie elektrolitów powinno być wyrównane przed rozpoczęciem leczenia cytalopramem.
Jeśli pacjenci z ustabilizowaną chorobą serca są w trakcie leczenia, przed rozpoczęciem stosowania cytalopramu należy rozważyć wykonanie badania EKG.
Jeśli podczas leczenia cytalopramem pojawią się objawy zaburzeń rytmu serca, leczenie należy przerwać i wykonać badanie EKG.

Rzadko informowano o występowaniu hiponatremii i zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (wazopresyny, SIADH), głównie u pacjentów w podeszłym wieku. Po odstawieniu produktu leczniczego objawy te zwykle ustępują.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat
Nie należy stosować leków przeciwdepresyjnych w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) częściej obserwowano u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, niż w grupie otrzymującej placebo. Jeżeli, ze względu na potrzebę kliniczną, zostanie podjęta decyzja o leczeniu, należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy samobójcze. Ponadto, brak danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania cytalopramu u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Substancje pomocnicze
Tabletki zawierają laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Przeciwwskazana terapia skojarzona

Inhibitory MAO [nieselektywne i selektywne IMAO-A (moklobemid)] - ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.3).

Wydłużenie odstępu QT
Nie prowadzono badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pomiędzy cytalopramem i innymi lekami wydłużającymi dostęp QT. Nie można jednak wykluczyć efektu addycyjnego działania cytalopramu i tych produktów leczniczych. W związku z tym przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie cytalopramu z lekami wydłużającymi odstęp QT, takimi jak leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwgrzybicze (np. sparfloksacyna,

moksyfloksacyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna, leki stosowane w leczeniu malarii, szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna).

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

Terapia skojarzona z zachowaniem środków ostrożności podczas stosowania

Selegilina (selektywny inhibitor MAO-B)
Badanie interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, w którym cytalopram (20 mg na dobę) podawano w skojarzeniu z selegiliną, selektywnym inhibitorem MAO-B (10 mg na dobę) nie wykazało klinicznie istotnych interakcji. Pacjenci dobrze tolerowali terapię skojarzoną selegiliną i cytalopramem (patrz punkt 4.3).

Serotoninergiczne produkty lecznicze
Efekt serotoninergiczny sumatryptanu może się nasilać podczas stosowania leków z grupy SSRI. Stosowanie cytalopramu jednocześnie z agonistami receptorów serotoninowych, jak sumatryptan i inne tryptany lub tramadol, nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania cytalopramu z lekami przeciwzakrzepowymi, z lekami wpływającymi na czynność płytek krwi (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, kwas acetylosalicylowy, dipirydamol oraz tyklopidyna) lub innymi lekami (np. nietypowe leki przeciwpsychotyczne, pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), które mogą spowodować zwiększenie ryzyka krwotoków (patrz punkt 4.4).

Brak doniesień dotyczących klinicznie istotnych interakcji cytalopramu z neuroleptykami. Jednak, tak jak w przypadku pozostałych leków z grupy SSRI, nie można wykluczyć występowania interakcji farmakodynamicznych.

Podczas jednoczesnego stosowania cytalopramu i preparatów zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) częściej mogą występować działania niepożądane.

Nie należy spożywać alkoholu podczas leczenia cytalopramem, pomimo że nie stwierdzono interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych podczas jednoczesnego podawania cytalopramu i alkoholu.

<u>Interakcje farmakokinetyczne</u>

Wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne cytalopramu
Cymetydyna (silnie działający inhibitor CYP2D6, 3A4 i 1A2) powoduje umiarkowane zwiększenie średniego stężenia cytalopramu w stanie stacjonarnym w osoczu. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania cytalopramu z cymetydyną. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Wpływ cytalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych produktów leczniczych
Cytalopram jest słabym inhibitorem izoenzymu cytochromu CYP2D6. Chociaż klinicznie istotne interakcje z cytalopramem nie są powszechne, nie można ich wykluczyć, gdy cytalopram jest stosowany jednocześnie z innym produktem leczniczym metabolizowanym z udziałem CYP2D6.

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

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych pomiędzy litem i cytalopramem. Donoszono jednak o zwiększonym działaniu serotoninergicznym w czasie jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI i litu lub tryptofanu. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania cytalopramu z tymi produktami leczniczymi. Należy systematycznie kontrolować stężenie litu w osoczu.

W badaniach farmakokinetycznych nie wykazano interakcji wpływających na stężenie cytalopramu czy imipraminy, chociaż stężenie dezypraminy - głównego metabolitu imipraminy - zwiększyło się. Podczas leczenia skojarzonego cytalopramem i dezypraminą, odnotowano zwiększenie stężenia dezypraminy w osoczu. W takim przypadku konieczne może być zmniejszenie dawki dezypraminy.

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych cytalopramu z lewomepromazyną, digoksyną, karbamazepiną oraz jej metabolitem epoksydem karbamazepiny.

Brak doniesień dotyczących wpływu pokarmu na wchłanianie lub inne parametry farmakokinetyczne cytalopramu.

Wykazano prawdopodobną interakcję pomiędzy cytalopramem a propafenonem. U pacjentki w podeszłym wieku obserwowano zawroty głowy i upadki.

Jednoczesne stosowanie cytalopramu i flukonazolu może powodować wystąpienie zespołu serotoninowego.

4.6 Ciąża lub laktacja

Ciąża
Nie przeprowadzono odpowiednio liczebnych i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży, dlatego nie zaleca się stosowania cytalopramu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne cytalopramu, po podaniu dużych dawek, powodujących działanie toksyczne u samic. Ryzyko stosowania cytalopramu u ludzi nie jest znane.

Opisywano przypadki objawów odstawienia u noworodków, których matki stosowały leki z grupy SSRI pod koniec ciąży. Jeśli matka stosowała cytalopram w końcowym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze ciąży, należy uważnie obserwować noworodka. Podczas ciąży należy unikać nagłego odstawienia produktu.

Z badań epidemiologicznych wynika, że stosowanie w ciąży leków z grupy SSRI, szczególnie w późnym okresie ciąży, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. PPHN - Persistant Pulmonary Hypertension of the Newborn). Zaobserwowane ryzyko wynosi około 5 przypadków na 1000 ciąż. W ogólnej populacji obserwuje się 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

Laktacja
Cytalopram przenika do mleka kobiet w nieznacznych ilościach. Nie ustalono wpływu leku na karmione piersią dziecko. Cytalopram nie powinien być podawany kobietom karmiącym piersią, chyba że korzyści z karmienia piersią przeważają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Cytalopram wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. W związku z tym, należy uprzedzić pacjentów o możliwości zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania cytalopramu są zazwyczaj łagodne i przemijające. Najczęściej występują w pierwszym i drugim tygodniu leczenia i zwykle ustępują w miarę poprawy stanu pacjenta.

Częstość występowania została określona w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała				
Zaburzenia psychiczne	senność bezsenność pobudzenie nerwowość	zaburzenia snu zaburzenia koncentracji koszmary senne amnezja lęk zmniejszenie popędu płciowego zwiększenie apetytu jadłowstręt psychiczny apatia splątanie	euforia zwiększenie popędu płciowego		omamy mania depersonali-zacja napady paniki (te objawy mogą być związane z chorobą podstawową)	zdarzenia związane z samobój-stwem
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy drżenia zawroty głowy	migrena parestezje	drgawki zaburzenia pozapirami-dowe			

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia oka	zaburzenia akomodacji	zaburzenia widzenia				
Zaburzenia ucha i błędnika			szumy uszne			
Zaburzenia serca	kołatanie serca	tachykardia	bradykardia		niemiarowość nadkomorowa	wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu komorowego w tym typu *torsade de pointes*[1]
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie ortostatyczne niedociśnienie				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		nieżyt nosa zapalenie zatok	kaszel			
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności suchość błony śluzowej jamy ustnej zaparcia biegunka	niestrawność wymioty bóle brzucha wzdęcia z oddawaniem gazów zwiększone wydzielanie śliny				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych			
Choroby skóry i tkanki podskórnej	nadmierne pocenie się	wysypka świąd	nadwrażliwość na światło		obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki			bóle mięśni		bóle stawów	

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
łącznej						
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zaburzenie oddawania moczu nadmierne wydzielanie moczu		hiponatremia, zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		zaburzenia wytrysku brak orgazmu u kobiet bolesne miesiączkowanie impotencja			mlekotok	
Zaburzenia innych narządów zmysłów		zaburzenia smaku				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	astenia	uczucie zmęczenia ziewanie	reakcje alergiczne omdlenia złe samopoczucie	zespół serotoninowy	reakcje anafilaktyczne	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				krwawienia (np. krwotoki z narządów rodnych, z przewodu pokarmowego, wybroczyny lub inne rodzaje krwotoków lub krwawień w obrębie skóry lub błon śluzowych)		

[1] Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu komorowego w tym typu *torsade de pointes*, głównie u kobiet, z hipokaliemią lub z współistniejącym wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).

Działania niepożądane związane z grupą terapeutyczną
Badania epidemiologiczne prowadzone u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Mechanizm powodujący to ryzyko nie jest znany.

Objawy odstawienia występujące po przerwaniu leczenia
Przerwanie stosowania leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza gwałtowne) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Opisywano występowanie zawrotów głowy, zaburzeń czucia (w tym parestezji i uczucia jak porażenia prądem), zaburzeń snu (w tym bezsenności i nasilonych snów), pobudzenia, lęku, nudności i (lub) wymiotów, drżenia, splątania, pocenia się, bólu głowy, biegunki, kołatania serca, chwiejności emocjonalnej, drażliwości i zaburzeń widzenia. Zazwyczaj objawy te są łagodne do umiarkowanych i ustępują samoistnie, chociaż u niektórych pacjentów mogą mieć ciężkie nasilenie i (lub) utrzymywać się długotrwale. Dlatego, jeśli lekarz planuje odstawienie cytalopramu, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Dawka śmiertelna nie jest znana. Pacjenci przeżyli po przyjęciu dawki do 2 g cytalopramu.

Objawy przedawkowania nasilają się po równoczesnym spożyciu alkoholu.
Możliwe są interakcje z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i inhibitorami MAO.

Objawy przedawkowania
Opisano następujące objawy przedawkowania cytalopramu: nudności, wymioty, pocenie się, tachykardię, senność, śpiączkę, dystonię, drgawki, hiperwentylację, tachypnoe, bardzo wysoką gorączkę, utratę przytomności, oczopląs, szczękościsk, hipotermię. Obserwowano zaburzenia serca, w tym rytm węzłowy, wydłużenie odstępu QT i wydłużenie QRS.
Odnotowano również przedłużającą się bradykardię z ciężkim niedociśnieniem i omdleniem.
Rzadko, w ciężkim zatruciu mogą wystąpić objawy zespołu serotoninowego. Należą do nich zaburzenia stanu psychicznego, nadczynność nerwowo-mięśniowa i niestabilność układu autonomicznego. Może wystąpić bardzo wysoka gorączka i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. Rabdomioliza występuje rzadko.

Leczenie
Nie jest znane antidotum specyficzne dla cytalopramu. Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego dorosłym i dzieciom, którzy przyjęli więcej niż 5 mg/kg mc. cytalopramu w ciągu godziny oraz osmotycznych środków przeczyszczających (np. siarczanu sodu) i opróżnienie żołądka. Zaleca się monitorowanie zapisu EKG po przedawkowaniu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca/bradyarytmią, u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki wydłużające odstęp QT lub u pacjentów ze zmienionym metabolizmem, np. z zaburzeniami czynności wątroby.

W razie utraty świadomości należy pacjenta zaintubować.

Jeżeli drgawki są częste lub przedłużone, należy podać pacjentowi dożylnie diazepam.

Należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające, włącznie z podtrzymywaniem czynności oddechowej i monitorowaniem czynności serca oraz parametrów czynności życiowych, aż do uzyskania poprawy stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny. Kod ATC: N06A B04

Cytalopram jest lekiem przeciwdepresyjnym, silnym i selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego 5-hydroksytryptaminy (5-HT, serotoniny).

Mechanizm działania i właściwości farmakodynamiczne
Cytalopram jest dwupierścieniową pochodną izobenzofuranu, która pod względem budowy chemicznej różni się od trójpierścieniowych i czteropierścieniowych lub innych leków przeciwdepresyjnych. Główne metabolity cytalopramu są również, ale w mniejszym stopniu, selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny. Metabolity nie wpływają na działanie przeciwdepresyjne cytalopramu.
Działanie przeciwdepresyjne jest prawdopodobnie związane z wybiórczym hamowaniem wychwytu zwrotnego serotoniny w neuronach mózgu. Cytalopram prawie nie wpływa na wychwyt przez neurony noradrenaliny, dopaminy i kwasu gamma-aminomasłowego. Cytalopram nie wykazuje lub wykazuje słabe powinowactwo do receptorów cholinergicznych, histaminowych, adrenergicznych, serotoninergicznych i dopaminergicznych.

W badaniu z zastosowaniem ślepej próby i kontrolowanym placebo, dotyczącym pomiaru EKG u zdrowych osób, wykazano zmianę parametru QTc (korekcja metodą Fridericia) w stosunku do wartości wyjściowych o 7,5 ms (90% CI 5,9 – 9,1) po zastosowaniu cytalopramu w dawce 20 mg na dobe oraz o 16,7 ms (90% CI 15,0 – 18,4) po zastosowaniu cytalopramu w dawce 60 mg na dobę (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:
Cytalopram po podaniu doustnym wchłania się szybko i prawie całkowicie. Pokarm nie wpływa na wchłanianie leku. Maksymalne stężenie (C_{max}) w osoczu występuje średnio po 4 (od 1 do 7) godzinach. Biodostępność leku po podaniu doustnym wynosi około 80%.

Dystrybucja:
Pozorna objętość dystrybucji $(V_d)_{ß}$ wynosi od 12 do 17 l/kg. Cytalopram i jego metabolity wiążą się z białkami osocza w mniej niż 80%.

Metabolizm:
Cytalopram jest metabolizowany do: demetylocytalopramu, didemetylocytalopramu, N-tlenku cytalopramu i deaminowanej pochodnej kwasu propionowego. Pochodna kwasu propionowego nie wykazuje działania farmakologicznego. Pozostałe metabolity są selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, ale słabszymi od związku macierzystego. Cytalopram jest metabolizowany do demetylocytalopramu przy udziale cytochromu CYP2C19 (około 38%), CYP3A4 (około 31%) i CYP2D6 (około 31%).

Wydalanie:
Okres półtrwania w fazie eliminacji ($T_{½ß}$) wynosi około 36 godzin (1½ doby). Po podaniu ogólnym klirens osoczowy wynosi około 0,3 do 0,4 l/min, a po podaniu doustnym (wartość dotycząca przenikania leku z osocza do śliny) wynosi około 0,4 l/min. Cytalopram jest wydalany głównie z żółcią (85%), a pozostała ilość (15%) z moczem. Ok. 12% dawki dobowej jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Klirens wątrobowy (resztkowy) wynosi około 0,3 l/min, a klirens nerkowy od 0,05 do 0,08 l/min.

Liniowość:
Kinetyka cytalopramu ma przebieg liniowy. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane po 1-2 tygodniach. Po podaniu dawki dobowej 40 mg średnie stężenie w osoczu wynosi 300 nmol/l (165-405 nmol/l).
Nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem cytalopramu w osoczu a odpowiedzią terapeutyczną i występowaniem działań niepożądanych.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat):
U pacjentów w podeszłym wieku, stwierdzono wydłużenie okresu półtrwania leku (oraz zmniejszenie klirensu).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby eliminacja cytalopramu jest wolniejsza. Okres półtrwania cytalopramu jest około dwukrotnie dłuższy, a stężenie w stanie stacjonarnym jest około dwukrotnie większe w porównaniu z wartościami u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:
Cytalopram jest eliminowany wolniej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, co nie ma istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne cytalopramu. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min).

Polimorfizm:
U osób o wolnym metabolizmie z udziałem enzymu CYP2C19, stężenie cytalopramu w osoczu było dwukrotnie większe niż u osób o silnym metabolizmie z udziałem tego enzymu. Nie zaobserwowano zmian w ekspozycji u osób o wolnym metabolizmie z udziałem enzymu CYP2D6.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych i badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Po podaniu wielokrotnym u szczurów zaobserwowano fosfolipidozę w wielu narządach. Działanie to było przemijające. W długotrwałych przeprowadzonych na zwierzętach badaniach z zastosowaniem wielu amin lipofilnych stwierdzano kumulację fosfolipidów. Znaczenie kliniczne tego działania nie jest wyjaśnione.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów, wykazały anomalie w budowie szkieletu u potomstwa, bez zwiększenia częstości występowania wad rozwojowych. Mogło to być spowodowane właściwościami farmakologicznymi leku lub być bezpośrednio związane z toksycznym działaniem u samic.

Podawanie szczurom cytalopramu w dawkach większych niż 24 mg/kg mc. na dobę (4-krotność maksymalnej zalecanej dawki dobowej dla ludzi) w czasie ciąży i laktacji powodowało zmniejszenie przeżywalności młodych i opóźniony wzrost. Ryzyko u ludzi jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana

Celuloza mikrokrystaliczna
Glicerol 85%
Krospowidon
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Skład otoczki:
Opadry II: hypromeloza 2910 6cP, makrogol 3000, laktoza jednowodna, triacetyna, tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium po 10 tabletek powlekanych. W tekturowym pudełku znajduje się 1 blister (10 tabletek powlekanych) lub 3 blistry (30 tabletek powlekanych).

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8955

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

11.09.2001

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO