

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CILONAST 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletka powlekana zawiera 24,99 mg bromowodorku cytalopramu, co odpowiada 20 mg cytalopramu (*Citalopramum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe, okrągłe tabletki z linią podziału, o średnicy 8 mm.
Tabletki można dzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych epizodów depresyjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cytopram należy podawać w pojedynczej dawce doustnej, rano lub wieczorem. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków, popijając płynem.

Po rozpoczęciu leczenia działanie przeciwdepresyjne można stwierdzić nie wcześniej niż przed upływem co najmniej 2 tygodni. Leczenie należy kontynuować do czasu, gdy nie stwierdza się objawów choroby przez 4 do 6 miesięcy. Cytopram należy odstawiać powoli, przez stopniowe zmniejszanie dawki w ciągu 1 do 2 tygodni.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

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

Dorośli:

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

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku dawkę należy zmniejszyć do połowy zwykle zalecanej dawki, tj. 10 do 20 mg na dobę. Dawkę można zwiększyć zależnie od indywidualnej reakcji pacjenta. Maksymalna zalecana dawka u osób w podeszłym wieku wynosi 20 mg/dobę.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min) zaleca się ostrożność (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przez pierwsze 2 tygodnie leczenia zaleca się stosowanie cytalopramu w początkowej dawce 10 mg/dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg/dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ostrożność, szczególnie podczas ustalania dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z wolnym metabolizmem z udziałem CYP2C19

U pacjentów ze stwierdzonym wolnym metabolizmem leku z udziałem CYP2C19, przez pierwsze 2 tygodnie leczenia zaleca się stosowanie dawki początkowej 10 mg. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia cytalopramem

Należy unikać nagłego przerywania leczenia. Podczas odstawiania cytalopramu, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji z odstawienia, dawkę dobową cytalopramu należy zmniejszać stopniowo przez 1 do 2 tygodni (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli wystąpią objawy nietolerancji po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia, należy rozważyć powrót do poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale bardziej stopniowe.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Przeciwwskazane jest stosowanie cytalopramu u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.
- Przeciwwskazane jest stosowanie cytalopramu jednocześnie z produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT (patrz punkt 4.5).
- Cytalopramu nie należy stosować u pacjentów otrzymujących inhibitory: monoaminooksydazy (MAO), w tym selegilinę w dawkach dobowych większych niż 10 mg na dobę. Cytalopramu nie należy stosować w ciągu 14 dni po odstawieniu nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy lub przez czas określony dla odstawienia odwracalnych inhibitorów MAO, opisany w monografii dla tej grupy leków. Inhibitorów MAO nie należy wprowadzać do terapii przed upływem 7 dni po odstawieniu cytalopramu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Cytalopramu nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi częściej niż w grupie, której podawano placebo, obserwowano zachowania samobójcze (próby samobójstwa oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu). 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 w odniesieniu do wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami lęku mogą nasilić się na początku leczenia objawy lękowe. Zaleca się zastosowanie małej dawki początkowej w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia paradoksalnego działania lękotwórczego (patrz punkt 4.2).

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej 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 cytalopram, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkim zaburzeniem depresyjnym. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znaczny stopień skłonności samobójczej, 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 z grupy podwyższonego ryzyka.

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.

Aktyzja/pobudzenie psychomotoryczne

Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI może wiązać się z rozwojem aktyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub niepokojącym uczuciem niepokoju z koniecznością poruszania się i niemożnością spokojnego siedzenia lub stania. Jest to bardziej prawdopodobne w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia. Zwiększenie dawki u pacjentów z objawami aktyzji może być szkodliwe.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny może zaburzać kontrolę glikemii. Konieczne może być dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Drgawki

Podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych możliwe jest wystąpienie drgawek.

Cytalopram należy odstawić u każdego pacjenta, u którego wystąpią drgawki. Należy unikać stosowania cytalopramu u pacjentów z niestabilną padaczką, a pacjentów z kontrolowaną padaczką należy ściśle monitorować. Cytalopram należy odstawić w przypadku zwiększenia częstości drgawek.

Leczenie elektrowstrząsami

Doświadczenie kliniczne z jednoczesnym stosowaniem cytalopramu i terapii elektrowstrząsami jest małe, dlatego też zaleca się ostrożność.

Mania

U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym może wystąpić faza maniaka. Jeśli u pacjenta zaczyna się faza maniaka, cytalopram należy odstawić.

Krwawienia

Podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny donoszono o przedłużonym czasie krwawienia i (lub) nieprawidłowych krwawieniach, takich jak wybroczyny, krwawienia z dróg rodnych, krwawienia z przewodu pokarmowego oraz innych krwawieniach w obrębie skóry lub błon śluzowych (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania substancji czynnych, które mogą mieć

wpływ na czynność płytek krwi lub innych substancji czynnych, zwiększając ryzyko krwawienia, jak również u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia w wywiadzie (patrz: punkt 4.5).

Zespół serotoninowy

W rzadkich przypadkach u pacjentów stosujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny opisywano zespół serotoninowy. Występowanie różnych objawów, jak pobudzenie, drżenie, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia, może wskazywać na rozwój tego zespołu. W takim przypadku cytalopram należy natychmiast odstawić i zastosować leczenie objawowe.

Leki o działaniu serotoninergicznym

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

Odwracalne, wybiórcze inhibitory MAO-A

Jednoczesne stosowanie cytalopramu z inhibitorami MAO-A zasadniczo nie jest zalecane ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

Informacje dotyczące skojarzonego leczenia z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami MAO znajdują się w punkcie 4.5.

Psychoza

Leczenie pacjentów z psychozami i epizodami depresyjnymi może nasilać objawy psychotyczne.

Hiponatremia

Rzadko, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, opisywano występowanie hiponatremii oraz zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH). Zespół ten ustępuje zwykle po zaprzestaniu terapii.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania cytalopramu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (z klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min), gdyż brak dostępnych danych dotyczących stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadkach zaburzeń czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2) i ściśle kontrolowanie czynności wątroby.

Preparaty zawierające ziele dziurawca

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

Ustalanie dawki

Na początku leczenia mogą wystąpić bezsenność i pobudzenie. Pomocne może być zmniejszenie dawki.

Wydłużenie odstępu QT

Stwierdzono, że cytalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. W okresie po wprowadzeniu cytalopramu do obrotu opisywano przypadki wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym typu *torsade de pointes*. Dotyczyły one głównie kobiet, pacjentów z hipokaliemią lub istniejącym wydłużeniem odstępu QT albo z innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Zaleca się ostrożność u pacjentów z istotną bradykardią, u pacjentów po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego lub z nieskompensowaną niewydolnością serca.

Przed rozpoczęciem leczenia cytalopramem należy wyrównać zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, ze względu na zwiększone ryzyko złośliwych arytmii.

U pacjentów ze stabilną chorobą serca należy rozważyć wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia.

Jeśli podczas leczenia cytalopramem wystąpią objawy zaburzeń czynności serca, leczenie należy przerwać i wykonać badanie EKG.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia są częste, szczególnie jeżeli lek odstawia się nagle (patrz punkt 4.8).

W badaniu klinicznym dotyczącym stosowania cytalopramu w zapobieganiu nawrotom depresji działania niepożądane występujące po przerwaniu aktywnego leczenia obserwowano u 40% pacjentów w porównaniu z 20% pacjentów, którzy kontynuowali leczenie.

Ryzyko objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, w tym od czasu leczenia, wielkości stosowanej dawki oraz szybkości zmniejszania dawki.

Najczęściej opisywano zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senne), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie i ból głowy. Zazwyczaj objawy te są łagodne lub o umiarkowanym nasileniu, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Na ogół występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu leku, ale istnieją bardzo rzadkie doniesienia o wystąpieniu takich objawów u pacjentów, którzy przez nieuwagę pominęli jedną dawkę leku. Objawy te przeważnie ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub więcej). Dlatego zaleca się, aby podczas odstawiania leku cytalopram był odstawiany stopniowo w ciągu kilku tygodni lub miesięcy (patrz „Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia cytalopramem”, punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Na poziomie farmakodynamicznym notowano przypadki zespołu serotoninowego po zastosowaniu cytalopramu z meklobemidem i buspironem.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

Wydłużenie odstępu QT

Nie przeprowadzono badań zależności farmakokinetycznych i farmakodynamicznych między cytalopramem a innymi produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT. Nie można jednak wykluczyć ich addytywnego działania. Dlatego przeciwwskazane jest stosowanie cytalopramu z takimi lekami, jak leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, dożylnie podawana erytromycyna, pentamidyna), leki przeciwmalaryczne (zwłaszcza halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna).

Inhibitory MAO

Jednoczesne stosowanie cytalopramu i inhibitorów monoaminooksydazy może powodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, w tym zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.3). Opisywano przypadki ciężkich, czasami zakończonych zgonem reakcji u pacjentów otrzymujących lek z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (ang. SSRI) w skojarzeniu z inhibitorem monoaminooksydazy (IMAO), w tym selegiliną (selektywny inhibitor MAO) oraz linezolidem i meklobemidem (odwracalne inhibitory MAO) oraz u pacjentów, u których ostatnio odstawiono selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotonininy i wdrożono do leczenia inhibitory MAO.

W niektórych przypadkach obserwowano objawy podobne do występujących w zespole serotoninowym. Objawy interakcji substancji czynnej z inhibitorami MAO obejmują: pobudzenie, drżenie, mioklonie i hipertermię (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Selegilina (wybiórczy inhibitor MAO-B)

Badanie interakcji farmakokinetycznej i farmakodynamicznej, w której zastosowano jednocześnie cytalopram (20 mg/dobę) i selegilinę, wybiórczy inhibitor MAO-B (10 mg/dobę), nie wykazało istotnych klinicznie interakcji. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania cytalopramu i selegiliny (w dawkach większych niż 10 mg/dobę).

Leki o działaniu serotoninergicznym

Lit i tryptofan

W badaniach klinicznych, w których cytalopram podawano jednocześnie z litem, nie stwierdzono interakcji farmakodynamicznych. Istnieją jednak doniesienia o nasileniu działania, gdy leki z grupy SSRI podawano z litem lub tryptofanem, dlatego jednoczesne stosowanie cytalopramu z tymi lekami należy prowadzić z zachowaniem ostrożności. Zaleca się kontynuowanie rutynowego monitorowania stężeń litu.

Jednoczesne stosowanie z lekami o działaniu serotoninergicznym (np. tramadolem, sumatryptanem) może prowadzić do nasilenia działania związanego z przekąźnictwem 5-HT. Do czasu uzyskania dalszych informacji nie zaleca się jednoczesnego stosowania cytalopramu i agonistów 5-HT, takich jak sumatryptan i inne tryptany (patrz punkt 4.4).

Dziurawiec zwyczajny

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

Krwotoki

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie lekami przeciwzakrzepowymi, produktami leczniczymi, które wpływają na czynność płytek krwi, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy, dipyrydamol i tyklopidyna lub innymi lekami (np. atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, pochodnymi fenotiazyny, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi), które mogą zwiększać ryzyko krwawienia (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).

Produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT lub hipokaliemię/hipomagnezemię

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania innych leków wydłużających odstępow QT lub powodujących hipokaliemię/hipomagnezemię, gdyż leki te, podobnie jak cytalopram, mogą wydłużać odstępow QT.

Produkty lecznicze zmniejszające próg drgawkowy

Leki z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie inne produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy (np. leki przeciwdepresyjne, (trójpierścieniowe, SSRI), neuroleptyki (pochodne fenotiazyny, tioksantenu i butyrofenonu), meflokinę, bupropion i tramadol).

Neuroleptyki

Doświadczenie ze stosowaniem cytalopramu nie ujawniło klinicznie istotnych interakcji z neuroleptykami. Jednak podobnie jak w przypadku innych selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy, nie można wykluczyć możliwości interakcji farmakodynamicznej.

Dezypramina, imipramina

W badaniu farmakokinetycznym nie wykazano wpływu ani na stężenia cytalopramu, ani imipraminy, chociaż stężenie dezypraminy, głównego metabolitu imipraminy, było zwiększone. Kiedy stosowano dezypraminę w skojarzeniu z cytalopramem, stwierdzano zwiększenie stężenia dezypraminy w osoczu. Może być konieczne zmniejszenie dawki dezypraminy.

Alkohol

Mimo że nie wykazano farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych interakcji cytalopramu z alkoholem, nie zaleca się picia alkoholu podczas stosowania cytalopramu.

Interakcje farmakokinetyczne

W metabolizmie cytalopramu do demetylocytopramu biorą udział izoenzymy układu cytochromu P450: CYP2C19 (około 38%), CYP3A4 (około 31%) i CYP2D6 (około 31%). To, że cytalopram jest metabolizowany przez więcej niż jeden izoenzym CYP oznacza, że hamowanie jego biotransformacji jest mniej prawdopodobne, gdyż zahamowanie aktywności jednego z enzymów może być kompensowane przez inny enzym. Dlatego w praktyce klinicznej prawdopodobieństwo interakcji farmakokinetycznych podczas stosowania cytalopramu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest bardzo małe.

Pokarm

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

Wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne cytalopramu

Podawanie w skojarzeniu z ketokonazolem (silnym inhibitorem CYP3A4) nie zmieniało właściwości farmakokinetycznych cytalopramu.

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

Cymetydyna

Cymetydyna, silny inhibitor enzymów CYP2D6, CYP3A4 i CYP1A2 powoduje umiarkowane zwiększenie średniego stężenia cytalopramu w stanie stacjonarnym. Zaleca się ostrożność podczas skojarzonego stosowania cytalopramu z cymetydyną. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Jednoczesne podawanie escytopramu (aktywnego enancjomeru cytalopramu) z omeprazolem w dawce dobowej 30 mg raz na dobę (inhibitor CYP2C19) powodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężenia escytopramu w osoczu. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania escytopramu z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazolem, ezomeprazolem, fluwoksaminą, lanzoprazolem, tyklopidyną) lub z cymetydyną zaleca się ostrożność. Podczas jednoczesnego leczenia, na podstawie obserwowanych działań niepożądanych może być konieczne zmniejszenie dawki escytopramu.

Metoprolol

Escytopram (aktywny enancjomer cytalopramu) jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania escytopramu z produktami medycznymi, które są głównie metabolizowane przez ten enzym i mają wąski indeks terapeutyczny, tj. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowany w niewydolności krążenia) lub z niektórymi produktami medycznymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, które są głównie metabolizowane przez enzym CYP2D6, tj. dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub z lekami przeciwpsychotycznymi, takimi jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawki. Jednoczesne stosowanie z metoprololem powodowało dwukrotne zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu.

Wpływ cytalopramu na inne produkty lecznicze

Badanie interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, w którym cytalopram podawano w skojarzeniu z metoprololem (substratem CYP2D6), wykazało dwukrotne zwiększenie stężenia metoprololu, ale nie wykazało statystycznie istotnego zwiększenia wpływu metoprololu na ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca u zdrowych ochotników.

W porównaniu z innymi lekami z grupy SSRI, będącymi istotnymi inhibitorami izoenzymów, cytalopram i demetylocytalopram nie odgrywają roli jako inhibitory CYP2C9, CYP2E1 i CYP3A4, i tylko słabymi inhibitorami CYP1A2, CYP2C19 i CYP2D6.

Lewomepromazyna, digoksyna, karbamazepina

Obserwowano brak zmiany właściwości farmakokinetycznych lub tylko niewielkie zmiany bez znaczenia klinicznego, gdy cytalopram podawano w skojarzeniu z substratami CYP1A2 (klozapiną i teofiliną), CYP2C9 (warfaryną), CYP2C19 (imipraminą i mefenytoiną), CYP2D6 (sparteiną, imipraminą, amitryptyliną, rysperydonem) oraz CYP3A4 (warfaryną, karbamazepiną (i jej metabolitem epoksydem karbamazepiny) i triazolamem).

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych między cytalopramem i lewomepromazyną lub digoksyną, co wskazuje, że cytalopram ani nie indukuje, ani nie hamuje glikoproteiny P.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Duża ilość danych uzyskanych u kobiet w ciąży (ponad 2500 przypadków) nie wskazuje na toksyczne działanie cytalopramu na płód i noworodka, które powodowałyby wady wrodzone. Cytalopram można stosować w czasie ciąży, biorąc pod uwagę czynniki omówione niżej.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) w czasie ciąży, zwłaszcza w późnym jej okresie, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (ang. PPHN - persistent pulmonary hypertension in the newborn). Obserwowane ryzyko wynosiło około 5 przypadków na 1000 ciąż wobec 1 lub 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż w populacji ogólnej.

Należy obserwować noworodki, których matki stosowały cytalopram w ostatnim okresie ciąży. Należy unikać nagłego odstawiania leku w czasie ciąży.

W przypadku stosowania przez matkę leków z grup SSRI/SNRI w końcowej fazie ciąży, u noworodka mogą wystąpić następujące objawy: zaburzenia oddechowe, sinica, bezdech, drgawki, niestabilna temperatura ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, nadreaktywność, drżenie, drżaczka ze zdenerwowania, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być związane zarówno z działaniem serotoninergicznym, jak i objawami z odstawienia. W większości przypadków powikłania pojawiają się natychmiast lub wkrótce (<24 godzin) po porodzie.

Karmienie piersią

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

Zaleca się ostrożność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cytalopram ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Psychoaktywne produkty lecznicze mogą zmniejszać zdolność oceny stanu zagrożenia i reagowania w sytuacjach nagłych. Należy poinformować pacjentów o możliwości takiego działania i ostrzec przed możliwym wpływem stosowanego leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane po podaniu cytalopramu są zwykle łagodne i przemijające. Są one najsilniej wyrażone w pierwszym lub pierwszych dwóch tygodniach leczenia i zwykle ich nasilenie następnie zmniejsza się.

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

Niżej przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy SSRI i (lub) cytalopramu, obserwowane u co najmniej 1% pacjentów w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą lub w doniesieniach po wprowadzeniu leku do obrotu.

Następujące działania niepożądane obserwowano z niżej opisaną częstością:
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 ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: krwotoki (np. z dróg rodnych, z przewodu pokarmowego, wybroczyny oraz inne rodzaje krwawień do skóry lub błon śluzowych)

Częstość nieznana: małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia endokrynologiczne

Częstość nieznana: nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego ADH

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała

Niezbyt często: zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała

Rzadko: hiponatremia

Częstość nieznana: hipokaliemia

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: senność, bezsenność

Często: pobudzenie, nerwowość, zaburzenia orgazmu (u kobiet), zaburzenia snu, zmniejszona koncentracja, niezwykle sny, niepamięć, niepokój, zmniejszone libido, jadłowstręt, apatia, splątanie

Niezbyt często: agresja, depersonalizacja, omamy, mania, euforia, zwiększone libido

Częstość nieznana: napady paniki, bruksizm, niepokój psychoruchowy, myśli samobójcze, zachowania samobójcze¹

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: senność, bezsenność, ból głowy

Często: drżenie, parestezje, zawroty głowy, zaburzenia uwagi, migrena

Niezbyt często: omdlenie

Rzadko: drgawki typu grand mal, dyskinezy, zaburzenia smaku

Częstość nieznana: drgawki, zespół serotoninowy, zaburzenia pozapiramidowe, akatyzja, zaburzenia ruchu

Zaburzenia oka

Bardzo często: nieprawidłowa akomodacja.

Niezbyt często: rozszerzenie źrenic
Częstość nieznana: zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: szумы uszne

Zaburzenia serca

Bardzo często: kołatanie serca

Niezbyt często: bradykardia, tachykardia

Bardzo rzadko: nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu serca

Częstość nieznana: wydłużenie odstępu QT², komorowe zaburzenia rytmu serca, również typu *torsade de pointes*²

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze

Rzadko: krwotok

Częstość nieznana: niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: ziewanie, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok

Niezbyt często: kaszel

Częstość nieznana: krwawienie z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, suchość błony śluzowej jamy ustnej

Często: biegunka, zaparcie, niestrawność, wymioty, ból brzucha, wzdęcie, nasilone ślinienie się

Częstość nieznana: krwawienie z przewodu pokarmowego (również z odbytnicy)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Rzadko: zapalenie wątroby

Częstość nieznana: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: nasilone pocenie się

Często: wysypka, świąd

Niezbyt często: pokrzywka, łysienie, wysypka, plamica, nadwrażliwość na światło

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy

Częstość nieznana: wybroczyny

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśni, bóle stawów

Częstość nieznana: złamania kości. Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących leki z grup SSRI i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Mechanizm prowadzący do zwiększenia tego ryzyka nie jest znany.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zaburzenia w oddawaniu moczu, wielomocz

Niezbyt często: zatrzymanie moczu

Rzadko: hiponatremia oraz zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH), który obserwowany był rzadko, głównie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: zaburzenia wytrysku, brak orgazmu u kobiet, bolesne miesiączkowanie, impotencja

Niezbyt często: krwotok miesiączkowy

Częstość nieznana: krwotok maciczny, u mężczyzn priapizm i mlekotok

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: astenia

Często: zmęczenie, ziewanie, zaburzenia smaku

Niezbyt często: obrzęk, reakcje alergiczne, omdlenie, złe samopoczucie

Rzadko: gorączka, zespół serotoninowy obserwowano u pacjentów stosujących leki z grupy SSRI

Bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne

¹ W trakcie leczenia cytalopramem lub wkrótce po przerwaniu leczenia obserwowano myśli i zachowania samobójcze (patrz punkt 4.4).

² W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym typu *torsade de pointes*, głównie u kobiet, u pacjentów z hipokaliemią, z istniejącym wydłużeniem odstępu QT lub u pacjentów z innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Przerwanie leczenia lekami z grupy SSRI/SNRI (szczególnie nagle) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Najczęściej notowanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i uczucie porażenia prądem), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia sennie), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunkę, kołatanie serca, chwiejność emocjonalną, drażliwość i zaburzenia widzenia. Większość reakcji odstawienia jest łagodna i ustępuje samoistnie, jednak u niektórych pacjentów reakcje mogą być ciężkie i (lub) przedłużone. Jeśli leczenie cytalopramem nie jest dłużej wymagane, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dane kliniczne dotyczące przedawkowania cytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach obejmują jednoczesne przedawkowanie innych leków i (lub) alkoholu. Przypadki zgonów były rzadko opisywane po przedawkowaniu samego cytalopramu; większość przypadków zakończonych zgonem obejmowała jednoczesne przedawkowanie innych leków.

Objawy

Po przedawkowaniu cytalopramu notowano następujące objawy: drgawki, tachykardię, senność, wydłużenie odstępu QT, śpiączkę, wymioty, drżenie, niedociśnienie tętnicze, zatrzymanie akcji serca, nudności, zespół serotoninowy, pobudzenie, bradykardię, zawroty głowy, blok odnogi pęczka Hisa, wydłużenie odstępu QRS, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie źrenic, zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*, stupor, pocenie się, sinicę, hiperwentylację, przedsionkowe i komorowe zaburzenia rytmu serca. Mogą pojawić się cechy zespołu serotoninowego, szczególnie w przypadku jednoczesnego zażycia innych substancji.

Leczenie

Nie ma specyficznej odtrutki dla cytalopramu. Leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Należy podać węgiel aktywowany i osmotycznie działające środki przeczyszczające (takie jak siarczan sodu) oraz rozważyć płukanie żołądka. W przypadku zaburzeń świadomości pacjenta należy zaintubować. Należy kontrolować zapis EKG po przedawkowaniu produktu leczniczego przez pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i (lub) bradyarytmią, pacjentów stosujących jednocześnie leki wydłużające odstęp QT lub pacjentów z zaburzeniami metabolizmu, np. z zaburzeniami czynności wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny.

Kod ATC: N06AB04

Mechanizm działania i właściwości farmakodynamiczne

Długotrwałe podawanie cytalopramu nie powoduje zjawiska tolerancji hamującego działania cytalopramu na wychwyt zwrotny 5-HT.

Działanie przeciwdepresyjne jest prawdopodobnie związane z wybiórczym hamowaniem wychwyty zwrotnego serotoniny w neuronach mózgu.

Cytalopram nie ma prawie żadnego wpływu na wychwyt przez neurony noradrenaliny, dopaminy i kwasu gamma-aminomasłowego. Nie wykazuje lub wykazuje bardzo słabe powinowactwo do receptorów cholinergiczych, histaminergiczych oraz różnych receptorów adrenergicznych, serotoninergiczych i dopaminergiczych.

Cytalopram jest dwupierścieniową pochodną izobenzofuranu, która pod względem chemicznym różni się od trójpierścieniowych, czteropierścieniowych oraz innych leków przeciwdepresyjnych. Główne metabolity cytalopramu są również selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny, chociaż o słabszym działaniu. Nie wykazano, czy metabolity mają wpływ na ogólne działanie przeciwdepresyjne cytalopramu.

W przeprowadzonym u zdrowych osób kontrolowanym placebo badaniu EKG z podwójnie ślepą próbą, zmiana w stosunku do wyjściowej wartości QTc (po korekcji metodą Fridericia) po zastosowaniu dawki 20 mg/dobę wyniosła 7,5 ms (90% CI 5,9-9,1), a po zastosowaniu dawki 60 mg/dobę miała wartość 16,7 ms (90% CI 15,0-18,4), patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka substancji czynnej

Wchłanianie

Cytalopram wchłania się szybko po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga średnio po 4 (od 1 do 7) godzinach. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 80%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 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 ma działania farmakologicznego. Demetylocytalopram, didemetylocytalopram i N-tlenek cytalopramu są selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny, chociaż słabszymi niż związek macierzysty.

Głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie jest izoenzym CYP2C19. Możliwy jest również udział izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6.

Wydalanie

Okres półtrwania w osoczu wynosi około 1¹/₂ doby. Po podaniu ogólnym klirens osoczowy wynosi około 0,3 – 0,4 l/min a po podaniu doustnym klirens w osoczu wynosi około 0,4 l/min.

Cytalopram jest wydalany z organizmu głównie przez wątrobę (85%), ale również częściowo przez nerki (15%). Około 12 – 23% podanej dawki cytalopramu jest wydalone z moczem w postaci

niezmienionej. Klirens wątrobowy wynosi około 0,3 l/min, a klirens nerkowy 0,05 – 0,08 l/min. Stężenia w stanie stacjonarnym uzyskuje się po 1 do 2 tygodni podawania leku. Wykazano zależność liniową pomiędzy stężeniem leku w osoczu w stanie stacjonarnym a podaną dawką. Jeżeli dobową dawkę leku wynosi 40 mg, średnie stężenie w osoczu wynosi 300 nmol/l. Nie stwierdzono bezpośredniej zależności między stężeniem cytalopramu w osoczu a efektem terapeutycznym i występowaniem działań niepożądanych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku na skutek zmniejszonego metabolizmu stwierdzano wydłużenie okresu półtrwania leku w osoczu oraz mniejsze wartości klirensu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Eliminacja cytalopramu jest wolniejsza u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Okres półtrwania cytalopramu jest około dwukrotnie dłuższy, a stężenie cytalopramu w stanie stacjonarnym przy podaniu takiej samej dawki będzie około dwukrotnie większe w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek obserwowano wydłużony okres półtrwania i niewielkie zwiększenie narażenia na cytalopram. Cytalopram eliminowany jest wolniej, ale nie ma to większego wpływu na farmakokinetykę cytalopramu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenie dla człowieka.

Po podaniu wielokrotnym, u szczurów, w niektórych narządach stwierdzano fosfolipidozę. To działanie po przerwaniu leczenia było odwracalne. Kumulacja fosfolipidów obserwowana była w badaniach długoterminowych na zwierzętach, po stosowaniu wielu leków kationowo-amfofilnych. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów wykazano nieprawidłowości w budowie szkieletu u potomstwa, ale nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych. Działanie to mogło być związane z aktywnością farmakologiczną lub mogło mieć pośredni wpływ na toksyczność dla matki. Badania dotyczące okresu okołoporodowego i poporodowego wykazały zmniejszone przeżycie potomstwa w okresie laktacji. Nie jest znane potencjalne ryzyko dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Celuloza mikrokryształiczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 i 100 oraz 100 x 1 tabletek w blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.

Pojemnik HDPE z zamknięciem z LDPE zabezpieczającym przed otwarciem, zawierający 250 i 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11138

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

2004-12-09/2008-08-27

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2012-04-23