

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CITALOSTAD, 20 mg, tabletki powlekane
CITALOSTAD, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

CITALOSTAD, 20 mg: każda tabletka powlekana zawiera bromowodrek cytalopramu odpowiadający 20 mg cytalopramu.

CITALOSTAD, 40 mg: każda tabletka powlekana zawiera bromowodrek cytalopramu odpowiadający 40 mg cytalopramu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

CITALOSTAD, 20 mg: okrągłe, białe tabletki o średnicy 8 mm z rowkiem dzielącym. Tabletkę można podzielić na połowy.

CITALOSTAD, 40 mg: okrągłe, białe tabletki o średnicy 10 mm z rowkiem dzielącym. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych.
Leczenie zespołu lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cytalopram należy podawać w pojedynczej dawce doustnej, rano lub wieczorem.
Tabletkę można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu, należy ją popić płynem.

Dorośli

Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych

Cytalopram należy podawać w pojedynczej dawce doustnej 20 mg na dobę.
W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta dawkę można zwiększyć do maksymalnie 40 mg na dobę.

Działanie przeciwdepresyjne wystąpi nie wcześniej niż po 2 tygodniach po rozpoczęciu leczenia.
Leczenie należy kontynuować przez okres od 4 do 6 miesięcy po ustąpieniu objawów.

Leczenie zespołu lęku napadowego

Przez pierwszy tydzień, w celu uniknięcia reakcji paradoksalnych (np. napady lęku, niepokój), zaleca się podawanie pojedynczej dawki doustnej 10 mg; następnie dawkę należy zwiększyć do 20 mg na dobę. Działanie terapeutyczne występuje zwykle po 2 do 4 tygodniach. W zależności od

indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 40 mg na dobę.

Uzyskanie pełnej odpowiedzi terapeutycznej może trwać do 3 miesięcy. Może być konieczne kontynuowanie leczenia przez kilka miesięcy. Wyniki badań skuteczności leczenia przez okres dłuższy niż 6 miesięcy są niewystarczające.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku dawkę należy zmniejszyć do połowy zwykle zalecanej dawki, tj. 10 - 20 mg na dobę. Maksymalna, zalecana dawka u pacjentów w podeszłym wieku wynosi 20 mg na dobę.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min, patrz punkt 5.2) zaleca się ostrożność.

Zaburzenia czynności wątroby

W pierwszych dwóch tygodniach leczenia zaleca się stosowanie początkowej dawki 10 mg na dobę u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaleca się zachowanie wyjątkowej ostrożności, również podczas dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z wolnym metabolizmem z udziałem cytochromu CYP2C19

Dla pacjentów, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem izoenzymu CYP2C19, zaleca się dawkę początkową 10 mg na dobę w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do maksymalnie 20 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

W przypadku różnych schematów dawkowania należy zastosować produkt leczniczy o odpowiedniej mocy.

Zespół odstawienny obserwowany po przerwaniu leczenia SSRI:

Należy unikać nagłego odstawienia produktu. W przypadku przerwania terapii cytalopramem zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez co najmniej 1 do 2 tygodni, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji odstawienia (patrz punkt 4.4 i 4.8). Jeżeli jednak po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia wystąpią objawy w stopniu nietolerowanym przez pacjenta, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób bardziej stopniowy.

4.3 Przeciwwskazania

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

Inhibitory MAO (inhibitorami monoaminooksydazy).

W niektórych przypadkach występowały objawy przypominające zespół serotoninowy.

Nie należy stosować cytalopramu u pacjentów otrzymujących inhibitory monoaminooksydazy (MAOI), w tym selegilinę (w dawce dobowej większej niż 10 mg).

Nie należy stosować cytalopramu w ciągu 14 dni po zaprzestaniu leczenia nieodwracalnymi inhibitorami MAO lub w okresie określonym dla odstawienia leczenia odwracalnymi inhibitorami MAO (RIMA), opisanym w charakterystyce produktu z grupy RIMA. Inhibitory MAO można wprowadzić do leczenia po 7 dniach od zakończenia leczenia cytalopramem (patrz punkt 4.5).

Stosowanie cytalopramu w skojarzeniu z linezolidem jest przeciwwskazane, chyba, że można zapewnić ścisłą obserwację pacjenta i kontrolę ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 5.4).

Nie należy stosować cytalopramu jednocześnie z pimozydem (patrz punkt 4.5).

Cytalopram jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznaniem wydłużeniem odstępu QT lub z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT.

Leczenie skojarzone cytalopramem z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, patrz punkt 4.2.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

CITALOSTAD nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, zachowania buntownicze i gniew) obserwowano częściej w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne, niż w grupie otrzymującej placebo. Jeśli mimo to, ze względu na wskazania kliniczne, podjęta 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 behawioralnego.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z zespołem lęku napadowego może nastąpić nasilenie objawów lękowych w początkowym okresie leczenia środkami przeciwdepresyjnymi. Ta paradoksalna reakcja zazwyczaj ustępuje w ciągu dwóch tygodni kontynuowanego leczenia. Zaleca się stosowanie małej dawki początkowej, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia stanów lękowych (patrz punkt 4.2).

Hiponatremia

W rzadkich przypadkach podczas leczenia środkami z grupy SSRI informowano o hiponatremii, która była prawdopodobnie spowodowana przez zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) i na ogół ustępowała po odstawieniu leku. Szczególnie duże ryzyko występuje u kobiet w podeszłym wieku.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowania samobójcze). 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 przepisywany jest cytalopram, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, zaburzenia te mogą współistnieć z epizodami dużej depresji. W związku z tym, u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z epizodami dużej depresji.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Meta-analiza kontrolowanych placebo badań klinicznych, dotyczących leków przeciwdepresyjnych

stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone w porównaniu z placebo ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku 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.

Akatzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie SSRI/SNRI związane jest z wystąpieniem akatzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem oraz potrzebą ruchu, powiązaną często z niezdolnością do siedzenia lub stania w miejscu. Stan ten najczęściej występuje podczas kilku pierwszych tygodni leczenia. U pacjentów, u których pojawiły się takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Mania

U pacjentów z chorobą maniakalno-depresyjną choroba może przejść w fazę manii. Jeśli u pacjenta wystąpi faza manii, należy odstawić cytalopram.

Drgawki

Potencjalnym ryzykiem związanym z lekami przeciwdepresyjnymi są drgawki.

U każdego pacjenta, u którego wystąpią drgawki, należy przerwać leczenie cytalopramem. Należy unikać stosowania cytalopramu u pacjentów z niestabilną padaczką, a pacjentów z kontrolowaną padaczką należy uważnie obserwować. Jeśli zwiększy się częstość napadów drgawek, należy przerwać leczenie cytalopramem.

Cukrzyca

Stosowanie SSRI może zaburzać kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę. Może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych produktów przeciwcukrzycowych.

Zespół serotoninowy

W rzadkich przypadkach, u pacjentów przyjmujących SSRI opisywano zespół serotoninowy. Występowanie łączne objawów, takich jak: pobudzenie, drżenie, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia może wskazywać na rozwój zespołu serotoninowego. Należy natychmiast odstawić cytalopram i zastosować leczenie objawowe.

Leki o właściwościach serotoninowych

Nie należy stosować cytalopramu w skojarzeniu z lekami o działaniu serotoninowym, jak sumatryptan lub inne tryptany, tramadol, oksytryptan lub tryptofan.

Krwotoki

Podczas leczenia niektórymi SSRI opisywano przypadki przedłużonego czasu krwawienia i (lub) nieprawidłowych krwawień, takich jak wybroczyny krwawe, krwotoki z dróg rodnych, krwawienia z przewodu pokarmowego i inne krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych (patrz punkt 4.8). Zaleca się ostrożność u pacjentów stosujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy, szczególnie podczas jednoczesnego stosowania innych substancji czynnych, które wpływają na czynność płytek krwi lub zwiększają ryzyko wystąpienia krwotoku, jak również u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Leczenie elektrowstrząsami (ECT)

Doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania cytalopramu u pacjentów leczonych elektrowstrząsami są ograniczone, w związku z czym zaleca się ostrożność.

Odwracalne, selektywne inhibitory MAO-A

Ogólnie, nie zaleca się łączenia cytalopramu z inhibitorami MAO-A, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

Informacje dotyczące leczenia nioselektywnymi, odwracalnymi inhibitorami MAO, patrz punkt 4.5.

Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)

Działania niepożądane mogą występować częściej, jeśli cytalopram jest stosowany jednocześnie z produktami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*). W związku z tym nie należy jednocześnie stosować cytalopramu i produktów zawierających ziele dziurawca (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia SSRI

Po przerwaniu leczenia, zwłaszcza nagłym, występują często objawy odstawienia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych z cytalopramem, dotyczących zapobiegania nawrotom, działania niepożądane po przerwaniu leczenia obserwowano u 40% pacjentów i do 20% pacjentów kontynuujących leczenie cytalopramem.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od różnych czynników, w tym od długości leczenia, dawki i stopnia zmniejszania dawki. Do najczęściej obserwowanych objawów odstawienia należały zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie i ból głowy. Zazwyczaj objawy te mają łagodny do umiarkowanego charakter, jednakże u niektórych pacjentów mogą mieć ciężki przebieg. Objawy odstawienia występują zwykle w trakcie kilku pierwszych dni od przerwania leczenia, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki ich wystąpienia u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Zazwyczaj, objawy te ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, jednakże u niektórych osób mogą występować dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego, w przypadku przerwania leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek cytalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy w zależności od odpowiedzi pacjenta (patrz „Zespół odstawienia obserwowany po przerwaniu leczenia SSRI”, punkt 4.2).

Psychozy

Leczenie pacjentów z psychozami i epizodami depresji może nasilać objawy psychiatryczne.

Wydłużenie odcinka QT

Stwierdzono, że cytalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odcinka QT. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odcinka QT i komorowych zaburzeń rytmu, w tym zaburzeń typu *torsades de pointes*, głównie u pacjentów płci żeńskiej z hipokaliemią lub u osób z wcześniej istniejącym wydłużeniem odcinka 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 lub u pacjentów po świeżo przeżytym zawałe mięśnia sercowego lub też z niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia lub hipomagnezemia zwiększają ryzyko powstawania złośliwych zaburzeń rytmu, w związku z tym należy wyrównać te zaburzenia przed rozpoczęciem leczenia cytalopramem.

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

W razie wystąpienia zaburzeń rytmu serca podczas leczenia, należy przerwać stosowanie cytalopramu oraz wykonać badanie EKG.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania cytalopramu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min), ponieważ brak danych dotyczących stosowania u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zwiększanie dawki

W początkowym etapie leczenia może występować bezsenność i pobudzenie. W takim przypadku może być pomocne stopniowe dostosowywanie dawki produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Na poziomie farmakodynamiki podczas jednoczesnego stosowania cytalopramu z moklobemidem lub buspironem zgłaszano przypadki występowania zespołu serotoninowego.

Połączenia przeciwwskazane

Inhibitory MAO

Równoczesne stosowanie cytalopramu i inhibitorów MAO może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym zespół serotoninowy (patrz punkt 4.3).

U pacjentów otrzymujących SSRI w skojarzeniu z inhibitorami monoaminooksydazy (MAOI), w tym z selektywnym inhibitorem MAOI selegiliną i odwracalnym MAOI - linezolidem (niselektywny) i moklobemidem (selektywny dla typu A), a także u pacjentów, u których ostatnio zakończono leczenie produktami z grupy SSRI i zastosowano MAOI, zgłaszano ciężkie, czasami zakończone zgonem reakcje.

W niektórych przypadkach opisywano objawy przypominające zespół serotoninowy. Objawy interakcji substancji aktywnej z inhibitorami MAO to: hipertermia, sztywność mięśni, drgawki kloniczne mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego z możliwym gwałtownym pogorszeniem parametrów czynności życiowych, drażliwość i pobudzenie. Jeśli nie zostanie zastosowane właściwe leczenie, może dojść do stanu zagrożenia życia z powodu rabinomiozylizy i ośrodkowej hipertermii z ostrą niewydolnością wielonarządową, delirium i śpiączką (patrz punkt 4.3).

Wydłużenie odcinka QT

Nie przeprowadzono badań farmakodynamicznych i farmakokinetycznych dotyczących stosowania cytalopramu wraz z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odcinka QT.

Nie można zatem wykluczyć addytywnego działania cytalopramu z tymi produktami. Z tego względu przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie cytalopramu oraz produktów leczniczych wydłużających odcinek QT, takich, jak leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójktywliczne leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscacyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna), itp.

Zgodnie z powyższym, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych indukujących hipokaliemię / hipomagnezemię, ponieważ te leki, tak jak cytalopram, mogą także wydłużać odcinek QT.

Pimozyd

Jednoczesne podanie jednorazowej dawki 2 mg pimozydu zdrowym ochotnikom, którzy otrzymywali 40 mg/dobę racemicznego cytalopramu przez 11 dni, powodowało zwiększenie AUC oraz C_{max} pimozydu, aczkolwiek nie było one stałe w trakcie badania. Jednoczesne podanie pimozydu z cytalopramem skutkowało wydłużeniem odcinka QT średnio o około 10 ms. Ponieważ obserwowano interakcje już po podaniu małej dawki pimozydu, leczenie skojarzone cytalopramem i pimozydem jest przeciwwskazane.

Połączenia wymagające ostrożności

Selegilina (selektywny inhibitor MAO-B)

Badania interakcji farmakokinetycznych / farmakodynamicznych dotyczące jednoczesnego podawania cytalopramu (20 mg na dobę) i selegiliny (10 mg na dobę) (selektywny inhibitor MAO-B) nie wykazały znaczących klinicznie interakcji. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania cytalopramu i selegiliny (w dawce większej niż 10 mg na dobę).

Produkty lecznicze o właściwościach serotoninergicznych

Lit i tryptofan

W badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji farmakodynamicznych podczas jednoczesnego podawania cytalopramem z litem. Istnieją jednak doniesienia o nasilonym działaniu serotoninergicznym, jeśli inhibitory SSRI są stosowane w połączeniu z litem lub tryptofanem, w związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania cytalopramu i tych substancji czynnych. Należy, jak zazwyczaj, kontynuować rutynową kontrolę stężenia litu.

Podawanie w skojarzeniu z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym (np. tramadol, sumatryptan) może prowadzić do nasilenia działania związanego z pobudzeniem receptora 5-HT. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania cytalopramu i agonistów receptora 5-HT, np. sumatryptanu i innych tryptanów, dopóki nie będą dostępne dodatkowe dane (patrz 4.4).

Dziurawiec zwyczajny

Mogą występować interakcje farmakodynamiczne pomiędzy SSRI i produktami roślinnymi zawierającymi dziurawiec (*Hypericum perforatum*), co może prowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Nie przeprowadzono badań interakcji farmakokinetycznych.

Krwotoki

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie produktami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryną), produktami wpływającymi na czynność płytek krwi, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy, dipirydamol, tyklopidyna i inne produkty lecznicze (np. nietypowe leki przeciwpsychotyczne, fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), które zwiększają ryzyko krwotoku (patrz punkt 4.4).

Leczenie elektrowstrząsami (ECT, ang. Electroconvulsive Therapy)

Brak badań klinicznych, na podstawie których można ustalić ryzyko i korzyści skojarzonego leczenia elektrowstrząsami i cytalopramem (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Nie obserwowano interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych między cytalopramem i alkoholem. Niemniej jednak, nie należy stosować cytalopramu jednocześnie z alkoholem.

Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy

SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które mogą obniżać próg drgawkowy [np. leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe, SSRI), neuroleptyki (fenotiazyny, tioksantyny i butyrofenony), meflochina, bupropion i tramadol].

Dezypramina, imipramina

W badaniach farmakokinetycznych nie wykazano wpływu na stężenie cytalopramu lub imipraminy, chociaż stężenie dezypraminy, głównego metabolitu imipraminy, było zwiększone. Podczas podawania dezypraminy w skojarzeniu z cytalopramem zaobserwowano zwiększenie stężenia dezypraminy w osoczu. Może być konieczne zmniejszenie dawki dezypraminy.

Neuroleptyki

Doświadczenia wynikające ze stosowania cytalopramu i neuroleptyków nie wskazują na klinicznie znaczące interakcje. Niemniej jednak, tak jak w przypadku innych SSRI, nie można wykluczyć możliwości wystąpienia interakcji farmakodynamicznych.

Interakcje farmakokinetyczne

Biotransformacja cytalopramu do demetylocytaalopramu zachodzi za pośrednictwem izoenzymów cytochromu P450 - CYP2C19 (około 38%), CYP3A4 (około 31%) i CYP2D6 (około 31%). Ponieważ cytaalopram jest metabolizowany przez więcej niż jeden izoenzym CYP, zahamowanie jego biotransformacji jest mniej prawdopodobne, ponieważ zahamowanie jednego izoenzymu może być kompensowane przez inny izoenzym. W związku z tym, jednoczesne podawanie cytaalopramu z innymi produktami leczniczymi, niesie w praktyce klinicznej bardzo małe prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji farmakokinetycznych pomiędzy produktami leczniczymi.

Pokarm

Nie odnotowano wpływu pokarmu na wchłanianie i inne właściwości farmakokinetyczne cytaalopramu.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę cytaalopramu

Jednoczesne podawanie z ketokonazolem (silny inhibitor CYP3A4) nie zmienia farmakokinetyki cytaalopramu.

Badania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy litem i cytaalopramem nie wykazały żadnych interakcji farmakokinetycznych (patrz także powyżej).

Cymetydyna

Cymetydyna, (silny inhibitor enzymu CYP2D6, 3A4 i 1A2) powodowała umiarkowane zwiększenie średniego stężenia cytaalopramu w fazie stacjonarnej. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cytaalopramu i cymetydyny. Może zaistnieć konieczność zmiany dawki.

Jednoczesne podawanie escytaalopramu (czynny enancjomer cytaalopramu) i omeprazolu (inhibitor CYP2C19) w dawce 30 mg raz na dobę powodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężenia escytaalopramu w osoczu.

W związku z powyższym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2C19 (np. omeprazolu, ezomeprazolu, fluwoksaminy, lanzoprazolu, tyklopidyny) lub cymetydyny. Może się okazać konieczne zmniejszenie dawki escytaalopramu na podstawie monitorowania objawów niepożądanych występujących podczas leczenia skojarzonego.

Metoprolol

Escytaalopram (czynny enancjomer cytaalopramu) jest inhibitorem enzymu CYP2D6. Zaleca się ostrożność, jeśli cytaalopram jest podawany razem z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie przez ten enzym oraz produktami o wąskim indeksie terapeutycznym, np. flekanidem, propafenonem i metoprololem (stosowanym w niewydolności serca), lub niektórymi produktami leczniczymi działającymi na OUN, które są metabolizowane przede wszystkim przez CYP2D6, np. produkty przeciwdepresyjne, jak dezypramina, klopramina i nortryptylina lub leki przeciwpsychotyczne, jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawek. Jednoczesne podawanie z metoprololem powodowało dwukrotne zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu, ale nie statystycznie istotny wzrost wpływu metoprololu na ciśnienie tętnicze krwi i czynność serca.

Wpływ cytaalopramu na inne produkty lecznicze

Badania interakcji farmakokinetycznych / farmakodynamicznych dotyczące jednoczesnego podawania cytaalopramu i metoprololu (substratu CYP2D6) wykazały 2-krotne zwiększenie stężenia metoprololu, ale u zdrowych ochotników nie występowało statystycznie znamienne zwiększone działanie metoprololu na ciśnienie tętnicze krwi i czynność serca..

W porównaniu z innymi SSRI, uznanymi jako silne inhibitory, cytaalopram i demetylocytaalopram są nieistotnymi inhibitorami CYP2C9, CYP2E1 i CYP3A4 i słabymi inhibitorami CYP1A2, CYP2C19 i CYP2D6.

Lewopromazyna, digoksyna, karbamazepina

Nie obserwowano zmian lub występowały bardzo niewielkie zmiany bez znaczenia klinicznego, jeśli cytalopram był podawany z substratami CYP1A2 (klozapina, teofilina), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (imipramina i mefenytoina), CYP2D6 (sparteina, imipramina, amitryptylina, rysperydon) oraz CYP3A4 [warfaryna, karbamazepina (oraz jej metabolit - epoksykarbamazepina) i triazolam].

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wpływ na płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że cytalopram może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3).

Z opisów przypadków stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający.

Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

Ciąża:

Duża ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (ponad 2500 przypadków ekspozycji) nie wykazuje powstawania wad rozwojowych u płodów lub noworodków. Cytalopram może być podawany podczas ciąży, jeśli zachodzi konieczność kliniczna, po uwzględnieniu podanych poniżej uwag.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborn* PPHN). Zaobserwowano 5 takich przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej stwierdza się 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 ciąż.

Opisywano objawy odstawienia u noworodków, których matki stosowały pod koniec ciąży selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny. Jeśli matka stosowała cytalopram w późniejszym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze ciąży, należy obserwować noworodki. Należy unikać nagłego przerywania stosowania produktu podczas ciąży.

Jeśli matka stosowała leki z grupy SSRI/SNRI w późniejszym okresie ciąży, u noworodka mogą także wystąpić następujące objawy: zespół zaburzeń oddechowych, sinica, bezdech, drgawki, niestabilność ciepłoty ciała, trudności w pobieraniu pokarmu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone lub zmniejszone napięcie mięśni, hiperrefleksja, drżenia, drżączka ze zdenerwowania, drażliwość, letarg, nieustanny płacz, senność i zaburzenia snu. Te objawy mogą być spowodowane działaniem serotonergicznym lub objawami spowodowanymi odstawieniem leku. W większości przypadków powikłania występują natychmiast lub wkrótce po porodzie (<24 godzin).

Laktacja:

Cytalopram przenika do mleka. Uważa się, że niemowlę karmione piersią otrzymuje około 5% dawki, którą otrzymuje matka w przeliczeniu na masę ciała (w mg/kg mc.). U niemowląt nie obserwowano żadnych objawów lub tylko niewielkie objawy. Jednak, istniejące dane są niewystarczające do oceny ryzyka dla dziecka. Zaleca się ostrożność.

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

Cytalopram wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Produkty psychotropowe mogą zmniejszać zdolność oceny sytuacji i reagowania w stanach nagłych. Należy poinformować pacjenta o takim działaniu oraz możliwości wpływu leku na zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania cytalopramu są zwykle łagodne i przemijające. Najczęściej występują podczas pierwszego lub drugiego tygodnia leczenia i zwykle ustępują. Działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją narządów i układów MedDRA.

Opisano następujące reakcje zależne od dawki: zwiększone pocenie się, suchość w ustach, bezsenność, senność, biegunkę, nudności i uczucie zmęczenia.

W tabeli przedstawiono działania niepożądane wyrażone procentowo, powiązane ze stosowaniem SSRI i (lub) cytalopramu, zaobserwowane u $\geq 1\%$ pacjentów podczas kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby lub po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$); nieznane (nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych).

	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 można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje alergiczne		Reakcje anafilaktyczne	Nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne				Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH), zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, anoreksja		Hiponatremia, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie, nerwowość	Zaburzenia snu, zaburzenia koncentracji, nietypowe marzenia senne,	Euforia, zwiększenie popędu płciowego, agresja, depersonalizacja, omamy,		Napady lęku (te objawy mogą być spowodowane chorobą podstawową)	Myśli samobójcze i zachowania samobójcze*, bruksizm, niepokój

		niepamięć, lęk, zmniejszenie popędu płciowego, apatia, stany splątania, nieprawidłowy orgazm (u kobiet)	mania			
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, bezsenność, ból głowy, drżenia, zawroty głowy	Migrena, zaburzenia smaku, parestezje, zaburzenia uwagi	Zaburzenia pozapiramidowe, drgawki, omdlenie	U pacjentów stosujących leki z grupy SSRI opisywano zespół serotoninowy, napady drgawek typu <i>grand mal</i>		Niepokój psychoruchowy/akatyzya (patrz punkt 4.4), zaburzenia ruchowe
Zaburzenia oka	Nieprawidłowa akomodacja.	Zaburzenia widzenia	Rozszerzenie źrenicy			
Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy uszne				
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Tachykardia	Bradykardia		Nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu	Wydłużenie odcinka QT ¹ Komorowe zaburzenia rytmu, w tym <i>torsades de pointes</i> ¹
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze		Krwotok (np. ginekologiczny, z przewodu pokarmowego, odbytnicy, siniaki i inne postaci krwotoku do skóry lub krwawienie z błon śluzowych)		
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Nieżyt nosa, zapalenie zatok, ziewanie	Kaszel			Krwotok z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka	Niestrawność, wymioty, bóle brzucha, wzdęcia z oddawaniem gazów, zwiększone wydzielanie śliny		Krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z odbytnicy		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Zapalenie wątroby		Nieprawidłowe wyniki badań wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zwiększone pocenie się	Wysypka, świąd	Nadwrażliwość na światło, pokrzywka,		Obrzęk naczynioruchowy	Wylewy podskórne

			łyсение, plamica			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni, ból stawów				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia w oddawaniu moczu, wielomocz	Zatrzymanie moczu			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Brak ejakulacji, zaburzenia ejakulacji, u kobiet: krwotok miesięczkowy lub brak miesiączek, zaburzenia miesiączkowania, impotencja			Mleкотok	U kobiet: krwawienie miesięczne; U mężczyzn: priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Zmęczenie	Złe samopoczucie, obrzęk	Gorączka		

¹ Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odcinka QT i komorowych zaburzeń rytmu, w tym zaburzeń typu *torsades de pointes*, zwłaszcza u pacjentów płci żeńskiej z hipokaliemią oraz u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z istniejącą wcześniej chorobą serca (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).

*Przypadki myśli i zachowań samobójczych zgłaszano podczas leczenia cytalopramem lub wkrótce po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Działanie tej grupy leków

Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych głównie wśród pacjentów w wieku 50 lat i więcej wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Mechanizm, który prowadzi do zwiększenia tego ryzyka, nie jest znany.

Objawy odstawienne po przerwaniu leczenia

Przerwanie leczenia lekami z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagłe) często powoduje wystąpienie objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezja i uczucie jak porażenia prądem), zaburzenia snu (w tym bezsenność i nasilone sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, niestabilność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia. Na ogół wymienione objawy są łagodne do umiarkowanych i ustępują samoistnie, chociaż u niektórych pacjentów mogą mieć ciężkie nasilenie i być przedłużone. W związku z powyższym, jeśli leczenie produktem CITALOSTAD nie jest dłużej wymagane, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Zbiór dane kliniczne, dotyczące przedawkowania cytalopramu, są ograniczone i wiele przypadków przedawkowania obejmuje przedawkowanie innych leków / alkoholu. Po przedawkowaniu samego cytalopramu zgłaszano przypadki śmiertelne, choć większość przypadków zakończonych zgonem obejmowała przedawkowanie podczas leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi.

Objawy

Po przedawkowaniu cytalopramu obserwowano następujące objawy: drgawki, tachykardię, senność, wydłużenie odstępu QT, śpiączkę, wymioty, drżenie, niedociśnienie tętnicze, zatrzymanie akcji serca, nudności, zespół serotoninowy, pobudzenie, bradykardię, zawroty głowy, blok węzła przedsionkowego, poszerzenie zespołu QRS, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie źrenic, *torsade de pointes*, osłupienie, nasilone pocenie się, sinicę, hiperwentylację oraz niemierność przedsionkową i komorową.

Leczenie

Nie jest znane swoiste antidotum dla cytalopramu. Należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego, leków przeczyszczających czynnych osmotycznie (np. siarczanu sodu) i opróżnienie żołądka. Jeśli pacjent jest nieprzytomny, należy go zaintubować. Należy monitorować czynności życiowe.

Monitorowanie EKG jest wskazane w przypadku przedawkowania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca / bradyarytmią, u pacjentów stosujących jednocześnie inne leki wydłużające odcinek QT lub u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu, np. zaburzeniami czynności wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne; selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny;

Kod ATC: N06A B04

Cytalopram jest lekiem przeciwdepresyjnym o silnym i selektywnym działaniu hamującym wychwyt 5-hydroksytryptaminy (5-HT, serotonina).

Mechanizm działania i właściwości farmakodynamiczne

Podczas długotrwałego leczenia nie występuje tolerancja na działanie cytalopramu hamujące wychwyt 5-HT. Działanie przeciwdepresyjne jest prawdopodobnie spowodowane swoistym hamowaniem wychwytu serotoniny w neuronach mózgu.

Cytalopram prawie nie wpływa na neuronalny wychwyt noradrenaliny, dopaminy i kwasu gamma-aminomasłowego. Cytalopram 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 budowy chemicznej różni się od trój- lub czteropierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i innych dostępnych leków przeciwdepresyjnych. Główne metabolity cytalopramu są również, chociaż w mniejszym stopniu, selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny. Nie opisywano, aby metabolity przyczyniały się do ogólnego działania przeciwdepresyjnego produktu.

W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym badaniu EKG w grupie zdrowych ochotników zmiana odstępu QT w stosunku do stanu wyjściowego (z korektą Fridericia) wynosiła 7,5 (90% CI 5,9-9,1) ms po przyjęciu dawki 20 mg na dobę i 16,7 (90% CI 15-18,4) ms po przyjęciu dawki 60 mg na dobę (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 występuje po około 4 godzinach (od 1 do 7 godzin). Pokarm nie wpływa na wchłanianie leku. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 80%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi od 12 do 17 l/kg. Cytalopram i jego metabolity wiążą się z białkami osocza w mniej niż 80%.

Biotransformacja

Cytalopram jest metabolizowany do: demetylocytalopramu, didemetylocytalopramu, N-tlenku cytalopramu i deaminowanej pochodnej kwasu propionowego. Pochodna kwasu propionowego nie wykazuje działania farmakologicznego. Demetylocytalopram, didemetylocytalopram i N-tlenek cytalopramu są selektywnymi inhibitorami wychwytu serotoniny, choć słabszymi niż substancja macierzysta.

Głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie jest CYP2C19. Możliwy jest również niewielki udział CYP3A4 oraz CYP2D6.

Wydalanie

Okres półtrwania w osoczu wynosi około 36 godzin (od 28 do 42 godzin). Po podaniu ogólnym produktu klirens osoczowy wynosi około 0,3 do 0,4 l/min, a po podaniu doustnym – około 0,4 l/min. Cytalopram jest wydalany głównie przez wątrobę (85%), ale również częściowo przez nerki (15%). Około 12-23% podanej dawki cytalopramu jest wydalone z moczem w niezmienionej postaci. Klirens wątrobowy wynosi około 0,3 l/min, a klirens nerkowy – od 0,05 do 0,08 l/min.

Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane po 1 do 2 tygodniach. Wykazano liniową zależność między podaną dawką produktu i stężeniem w stanie stacjonarnym. Po podaniu dawki dobowej 40 mg średnie stężenie w osoczu wynosi około 300 nmol/l. Brak wyraźnej zależności między stężeniem cytalopramu w osoczu a działaniem terapeutycznym lub działaniami niepożądanymi.

Charakterystyka w zależności od grup pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku, w wyniku zmniejszonego metabolizmu opisywano wydłużenie okresu półtrwania produktu w osoczu oraz zmniejszenie klirensu. U pacjentów w podeszłym wieku ekspozycja układowa na cytalopram jest większa o około 50% w porównaniu do młodych, zdrowych ochotników (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów ze zmniejszoną czynnością wątroby eliminacja cytalopramu jest wolniejsza. Okres półtrwania cytalopramu w osoczu i stężenie w stanie stacjonarnym są około dwukrotnie większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek eliminacja cytalopramu jest wolniejsza, bez znaczącego wpływu na farmakokinetykę cytalopramu. Do chwili obecnej brak danych dotyczących leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Polimorfizm

U pacjentów, u których stwierdzono wolny metabolizm z udziałem cytochromu CYP2C19 obserwowano dwukrotnie wyższe stężenie escytalopramu w osoczu w porównaniu do pacjentów z szybkim metabolizmem. Nie obserwowano podobnych zmian u pacjentów, u których stwierdzono wolny metabolizm z udziałem cytochromu CYP2D6 (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przeprowadzone na zwierzętach laboratoryjnych nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Dane uzyskano na podstawie standardowych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego. Po podaniu wielokrotnym u szczurów obserwowano fosfolipidozę w wielu narządach. Ten przemijający objaw występował po podaniu wielu kationowych amin lipofilnych i nie był związany

z efektami morfologicznymi ani czynnościowymi. Znaczenie kliniczne tego działania nie jest wyjaśnione.

Badania toksyczności rozrodczej u szczurów wykazały wady rozwojowe szkieletu u potomstwa matek, u których stosowano produkt w dużych, toksycznych dawkach. To działanie może być związane z właściwościami farmakologicznymi lub może być wynikiem działania toksycznego na samice. Badania dotyczące rozwoju około- i pourodzeniowego wykazały zmniejszoną przeżywalność młodych podczas karmienia mlekiem matki. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

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

Brak dostępnych analogicznych danych pochodzących od zwierząt i dotyczących escyitalopramu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Makrogol 6000

Tytanu dwutlenek (E 171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry PVC/PVDC/Al.: 5 lat.

Pojemnik HDPE: 3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie: blister PVC/PVDC/Aluminium

Opakowanie zewnętrzne tekturowe zawierające: 1, 10, 14, 20, 28, 30, 48, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 lub 250 tabletek.

100 x 1 tabletka w blistrze.

Opakowanie bezpośrednie: pojemnik HDPE z zamknięciem LDPE zawierający 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250, 500, 750 lub 1000 tabletek.

Opakowanie zewnętrzne tekturowe zawierające 1 pojemnik.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, D-61118 Bad Vilbel, Niemcy.

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

CITALOSTAD 20 mg – Pozwolenie Nr: 11886

CITALOSTAD 40 mg – Pozwolenie Nr: 11885

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

02.11.2005/05.05.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.07.2012