

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PRAM, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg citalopramu (*Citalopramum*) w postaci citalopramu bromowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe okrągłe dwuwypukłe tabletki powlekane z rowkiem dzielącym po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie depresji i profilaktyka nawrotów zaburzeń depresyjnych nawracających.

Zaburzenie lekowe z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Leczenie depresji

Citalopram należy podawać raz na dobę w dawce 20 mg. W zależności od reakcji pacjenta na leczenie i od nasilenia depresji, dawkę można zwiększyć, maksymalnie do 60 mg na dobę.

Leczenie zaburzenia lękowego z napadami lęku.

Przez pierwszy tydzień zaleca się podawanie pojedynczej dawki doustnej 10 mg na dobę, a następnie zwiększenie dawki dobowej do 20 mg. Dawkę można zwiększyć, maksymalnie do 60 mg na dobę, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku dawkę można zwiększyć maksymalnie do 40 mg na dobę.

Dzieci i młodzież (poniżej 18 lat)

Produkt leczniczy Pram nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Nie ma potrzeby zmniejszania dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Brak informacji na temat stosowania produktu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 20 ml/min).

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby powinni otrzymywać dawki nie większe niż 30 mg na dobę.

Osoby wolno metabolizujące leki przy udziale izoenzymu CYP2C19

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

Czas trwania leczenia

Działanie przeciwdepresyjne zazwyczaj uzyskuje się po 2-4 tygodniach stosowania. Leczenie lekami przeciwdepresyjnymi jest objawowe i należy je kontynuować wystarczająco długo, aby zapobiec nawrotom depresji. Czas trwania leczenia wynosi zazwyczaj 6 miesięcy po ustąpieniu objawów depresji. U pacjentów z nawracającą depresją (jednobiegunową) leczenie podtrzymujące może trwać nawet kilka lat, aby zapobiec nowym epizodom.

Maksymalną skuteczność citalopramu w leczeniu zaburzenia lękowego z napadami lęku osiąga się po około 3 miesiącach, a odpowiedź ta utrzymuje się podczas kontynuowanego leczenia.

Objawy odstawienia obserwowane po odstawianiu selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRI).

Należy unikać nagłego odstawienia leku. Po podjęciu decyzji o przerwaniu leczenia citalopramem, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej 1 – 2 tygodni, aby zmniejszyć ryzyko reakcji odstawiennych (patrz punkt 4.4 i 4.8). W przypadku wystąpienia objawów nie tolerowanych przez pacjenta, będących następstwem zmniejszenia dawki lub odstawienia leku, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w bardziej stopniowy sposób.

Sposób podawania

Citalopram w tabletkach podaje się w pojedynczej dawce raz na dobę.

Citalopram w tabletkach można przyjmować o każdej porze dnia, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na citalopram lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Przypadki ciężkich reakcji, niekiedy powodujących zgon, obserwowano u pacjentów otrzymujących lek z grupy SSRI w skojarzeniu z inhibitorem monoaminooksydazy (IMAO), w tym z selektywnym inhibitorem MAO-B – selegiliną oraz odwracalnym inhibitorem MAO, moklobemidem oraz u pacjentów, którzy niedawno zaprzestali stosowania leku z grupy SSRI i rozpoczęli stosowanie inhibitora MAO.

W niektórych przypadkach obserwowano podobne objawy jak w zespole serotoninowym.

Citalopram nie może być przyjmowany jednocześnie z inhibitorami MAO, w tym z selegiliną w dawce większej niż 10 mg na dobę.

Leczenie citalopramem można rozpocząć 14 dni po zaprzestaniu podawania nieselektywnych inhibitorów MAO oraz co najmniej jeden dzień po zaprzestaniu stosowania moklobemidu. Leczenie inhibitorami MAO można wprowadzić 7 dni po zaprzestaniu podawania citalopramu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne leczenie pimozydem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Produkt leczniczy Pram nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u grupy, której podawano placebo. Jeśli w oparciu o

istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak jest długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Paradoksalne objawy lękowe

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

Hiponatremia

Informowano o występowaniu hiponatremii (zmniejszenie stężenia sodu w osoczu krwi), zapewne w wyniku nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (wazopresyny), jako rzadkim działaniu niepożądanym leków z grupy SSRI. Szczególną grupę ryzyka stanowią pacjentki podeszłym wieku.

Samobójstwo/myśli samobójcze

Depresja wiąże się ze zwiększeniem zagrożenia występowania myśli samobójczych, samouszkodzenia i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Zagrożenie to utrzymuje się aż do istotnej remisji. Poprawa może nie nastąpić w pierwszych paru tygodniach leczenia lub przez dłuższy okres terapii i pacjentów należy dokładnie monitorować aż do jej wystąpienia. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie ustępowania objawów choroby. Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się citalopram, również mogą się wiązać ze zwiększeniem zagrożenia zdarzeniami związanymi z samobójstwem. Ponadto, zaburzenia te mogą przebiegać z dużym zaburzeniem depresyjnym. Podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zatem zachować te same środki ostrożności, co podczas leczenia pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym. Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub wykazujących w znacznie nasilonym stopniu myśli samobójcze przed rozpoczęciem leczenia są bardziej zagrożeni myślami lub próbami samobójczymi, i dlatego powinni być dokładnie monitorowani podczas leczenia. Ponadto, istnieje możliwość zwiększenia ryzyka zachowań samobójczych u młodych ludzi dorosłych. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o potrzebie obserwowania, czy nie występują takie zdarzenia, oraz natychmiastowego zwrócenia się o poradę do lekarza, gdy tylko pojawią się takie objawy.

Akatyzja/niepokój psychoruchowy

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

Stany maniakalne

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

Napady padaczkowe

Choć badania na zwierzętach wykazały, że citalopram nie wywołuje padaczki, należy zachować ostrożność stosując ten lek, podobnie jak inne leki przeciwdepresyjne, u pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie.

Cukrzyca

Tak, jak opisano w przypadku innych leków psychotropowych, citalopram może wpływać na działanie i/lub wydzielanie insuliny oraz stężenie glukozy we krwi, i dlatego konieczna może być modyfikacja leczenia przeciwcukrzycowego u chorych na cukrzycę. Ponadto sama choroba depresyjna może wpływać na stężenie glukozy we krwi.

Zespół serotoninowy

Należy zachować ostrożność stosując citalopram w skojarzeniu z lekami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak sumatrypan lub inne tryptany, tramadol i tryptofan.

Rzadko donoszono o przypadkach występowania zespołu serotoninowego u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI. Jednoczesne wystąpienie objawów, takich jak pobudzenie, splątanie, drżenia mięśniowe, mioklonie i hipertermia może wskazywać na ten zespół (patrz punkt 4.5).

Krwotoki

Istnieją doniesienia o nieprawidłowych krwawieniach do skóry – wybroczynach i plamicy w związku ze stosowaniem leków z grupy SSRI. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI, zwłaszcza w przypadku równoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, produktów leczniczych o znanym działaniu na czynność płytek krwi (np. atypowych leków przeciwpyschotycznych i pochodnych fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwasu acetylosalicylowego i niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), tyklopidyny i dipirydamolu) oraz u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Leczenie elektrowstrząsami

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

Odwracalne, selektywne inhibitory MAO-A

Na ogół nie zaleca się skojarzonego leczenia citalopramem i inhibitorami MAO-A ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

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

Dziurawiec zwyczajny

Stosowanie w skojarzeniu leków z grupy SSRI i preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może doprowadzić do zwiększenia występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia po odstawieniu selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI)

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

Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych może zależeć od wielu czynników, w tym od czasu trwania leczenia i dawki oraz szybkości zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenie splątanie pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne i umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów mogą być silnie wyrażone.

Zazwyczaj objawy występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu leku, choć istnieją bardzo rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę leku. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W przypadku odstawienia leku zaleca się zatem stopniowe zmniejszenie dawki citalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Na poziomie farmakodynamicznym istnieje zaledwie kilka udokumentowanych przypadków wystąpienia zespołu serotoninowego podczas podawania citalopramu z moklobemidem i buspironem.

Przeciwwskazana terapia skojarzona

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

Pimozyd

Równoczesne podawanie pojedynczej dawki 2 mg pimozydu pacjentom leczonym racemicznym citalopramem 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 citalopramu powodowało średnie wydłużenie odstępu QTc o około 10 ms. W związku z interakcjami odnotowanymi w przypadku zastosowania małych dawek pimozydu, skojarzone podawanie citalopramu i pimozydu jest przeciwwskazane.

Terapia skojarzona z zachowaniem środków ostrożności podczas stosowania.

Selegilina (selektywny inhibitor MAO-B)

Badanie interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, w którym citalopram (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 citalopramem.

Leki będące agonistami receptorów serotoninowych

Lit i tryptofan

Interakcji farmakodynamicznych nie stwierdzono w badaniach klinicznych, gdy citalopram podawano w skojarzeniu z litem. Istnieją jednak doniesienia o nasileniu działania, gdy leki z grupy SSRI podawano z litem lub tryptofanem i dlatego skojarzoną terapię tymi produktami leczniczymi należy stosować z zachowaniem ostrożności.

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

Dziurawiec zwyczajny

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

Krwotoki

Istnieją doniesienia o nieprawidłowych krwawieniach do skóry – wybroczynach i plamicy w związku ze stosowaniem leków z grupy SSRI. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze z grupy SSRI, zwłaszcza w przypadku równoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, leków o znanym działaniu na czynność płytek krwi (np. atypowych leków przeciwpsychotycznych i pochodnych fenotiazyny, większości trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwasu acetylosalicylowego i niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), tyklopidyny i dipirydamolu oraz u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Terapia elektrowstrząsowa

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

Alkohol

Nie zaleca się picia alkoholu w czasie stosowania leków z grupy SSRI. Badania kliniczne nie wykazały jednak niepożądanych interakcji farmakodynamicznych citalopramu z alkoholem.

Interakcje farmakokinetyczne

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

Wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne citalopramu.

Podawanie w skojarzeniu z ketokonazolem (silnym inhibitorem CYP3A4) nie spowodowało zmiany właściwości farmakokinetycznych citalopramu.

Badanie interakcji farmakokinetycznych litu i citalopramu nie wykazało żadnych interakcji farmakokinetycznych.

Cymetydyna (silny inhibitor CYP2D6, 3A4 oraz 1A2) wywołała umiarkowane zwiększenie średniego stężenia citalopramu w stanie stacjonarnym. Nie zaleca się ogólnego zmniejszenia dawki citalopramu podawanego w skojarzeniu z cymetydyną.

Działanie citalopramu na inne produkty lecznicze

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

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

Brak zmiany właściwości farmakokinetycznych lub tylko niewielkie zmiany bez znaczenia klinicznego obserwowano, gdy citalopram podawano w skojarzeniu z substratami CYP1A2 (klozapiną i teofiliną), CYP2C9 (warfaryną), CYP2C19 (imipraminą i mefenytainą), CYP2D6 (sparteiną, imipraminą, amitryptyliną, rysperydonem) oraz CYP3A4 (warfaryną, karbamazepiną i triazolamem).

W badaniu interakcji farmakokinetycznych citalopram nie spowodował żadnych zmian we właściwościach farmakokinetycznych digoksyny, co oznacza, że citalopram nie indukuje ani nie hamuje glikoproteiny P.

4.6 Cięża i laktacja

Cięża

Badania na zwierzętach nie potwierdziły teratogennych właściwości citalopramu, jednakże bezpieczeństwo jego stosowania podczas ciąży nie zostało potwierdzone. Dlatego też, tak jak w przypadku wszystkich innych leków, citalopram powinien być stosowany podczas ciąży tylko wtedy kiedy korzyści dla matki wynikające z terapii citalopramem przewyższają ryzyko dla dziecka.

Laktacja

Citalopram przenika do mleka matki. Zaleca się przerwanie karmienia piersią w przypadku leczenia citalopramem.

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

Citalopram nie powoduje zaburzenia sprawności intelektualnej i psychoruchowej.

U pacjentów, którym przepisano lek psychotropowy, należy jednak oczekiwać pewnych zaburzeń uwagi i koncentracji. W związku z tym, powinni oni zostać uprzedzeni o możliwości zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania citalopramu na ogół są łagodne i przejściowe. Najczęściej występują podczas pierwszych 1 do 2 tygodni leczenia i zwykle ich nasilenie następnie zmniejsza się. Reakcje niepożądane przedstawiono według klasyfikacji MedDRA.

Zależność od dawki stwierdzono dla następujących działań niepożądanych: nasilonego pocenia się, suchości błony śluzowej jamy ustnej, bezsenności, senności, biegunki, nudności i uczucia zmęczenia. Tabela przedstawia odsetek niepożądanych reakcji związany ze stosowaniem produktów leczniczych z grupy SSRI i/lub citalopramu zaobserwowanych u $\geq 1\%$ pacjentów w badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo lub w doniesieniach po wprowadzeniu leku do obrotu

Częstość występowania określono jako.

Bardzo często $\geq 1/10$;

Często $\geq 1/100, < 1/10$;

Niezbyt często $\geq 1/1\ 000, < 1/100$;

Rzadko $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$

Bardzo rzadko $< 10\ 000$ lub

Częstość nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Nadwrażliwość NOS Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$;	Zmniejszenie łaknienia NOS ¹
	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000, < 1/100$;	Zwiększenie łaknienia
	Rzadko $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$	Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	Często $\geq 1/100, < 1/10$;	Pobudzenie, zmniejszenie popędu płciowego, niepokój, nerwowość, stany splątania, zaburzenia orgazmu (kobiety)
	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Agresja, depersonalizacja, omamy, mania
	Rzadko $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$	Zdarzenia związane z samobójstwem (patrz punkt 4.4)
	Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Napady panicznego lęku, bruksizm, niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często $\geq 1/10$	Senność, bezsenność NEC ²
	Często $\geq 1/100, < 1/10$;	Drżenie, parestezje NEC
	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Omdlenia
	Rzadko $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$	Napady drgawkowe grand mal, dyskineza
	Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Drgawki NOS, zespół serotoninowy, zaburzenia pozapiramidowe NEC, akatyzyja, zaburzenia ruchowe
Zaburzenia oka	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Rozszerzenie źrenic
	Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Zaburzenie widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często $\geq 1/100, < 1/10$;	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Bradykardia, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często $\geq 1/100, < 1/10$;	Ziewanie
	Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Krwawienia z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często $\geq 1/10$	Suchość błony śluzowej jamy ustnej,

		nudności
	Często $\geq 1/100, < 1/10$;	Biegunka NOS ¹ , wymioty
	Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienia z odbytnicy)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$	Zapalenie wątroby
Zapalenie skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często $\geq 1/10$	Nasilone pocenie się
	Często $\geq 1/100, < 1/10$;	Świąd
	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Pokrzywka, łysienie, wysypka, plamica NOS
	Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Wybroczyny, obrzęki naczyńioruchowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często $\geq 1/100, < 1/10$;	Bóle mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często $\geq 1/100, < 1/10$;	Impotencja, zaburzenia wytrysku NOS ¹ , niezdolność do wytrysku
	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Kobiety: krwotok miesięczkowy
	Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Kobiety: krwotok maciczny Mężczyźni: priapizm, mlekotok
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często $\geq 1/100, < 1/10$;	Uczucie zmęczenia
	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Obrzęk
Badania diagnostyczne	Często $\geq 1/100, < 1/10$	Zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Zwiększenie masy ciała
	Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby

Liczba pacjentów: citalopram/placebo = 1346/545

¹ NOS = nie sprecyzowane inaczej

² NEC = nie klasyfikowane gdzie indziej

Po wprowadzeniu leku do obrotu informowano o przypadkach wydłużenia odstępu QT, głównie u pacjentów z występującą wcześniej chorobą serca.

Objawy odstawienia obserwowane po odstawieniu selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Odstawienie citalopramu (zwłaszcza nagle) często prowadzi do objawów odstawiennych. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz/lub wymioty, drżenia, splatanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenie widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie oraz/lub utrzymywać się dłużej. W przypadku, gdy stosowanie citalopramu nie jest już wymagane, zaleca się zatem stopniowe odstawienie leku przez zmniejszanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dane kliniczne na temat przedawkowania citalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków i/lub alkoholu. Informowano o przypadkach zgonów po przedawkowaniu samego citalopramu; niemniej jednak, w większości przypadków zgon był spowodowany przedawkowaniem równocześnie stosowanych leków.

Objawy

Następujące objawy obserwowano w zgłaszanych przypadkach przedawkowania citalopramu: drgawki, tachykardię, senność, wydłużenie odstępu QT, śpiączkę, wymioty, drżenia, niedociśnienie tętnicze,

zatrzymanie serca, nudności, zespół serotoninowy, pobudzenie bradykardię, zawroty głowy. Blok pęczka Hiss, poszerzenie zespołu QRS, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie źrenic.

Leczenie

Nie ma swoistego antidotum. Należy udrożnić drogi oddechowe i utrzymywać ich drożność oraz zapewnić dostateczną podaż tlenu i prawidłową czynność układu oddechowego. Należy rozważyć zastosowanie płukania żołądka oraz podanie węgla aktywowanego. Płukanie żołądka należy wykonać możliwie jak najszybciej po doustnym przyjęciu leku. Zaleca się monitorowanie czynności serca i objawów czynności życiowych oraz stosowanie ogólnego leczenia objawowego podtrzymującego czynności organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy
Kod ATC: N06AB04

Mechanizm działania

Badania biochemiczne i behawioralne wykazały, że citalopram jest silnym inhibitorem wychwyty serotonininy (5-HT). Długotrwałe leczenie citalopramem nie wywołuje tolerancji na hamowanie wychwyty 5-HT.

Citalopram jest bardzo selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) z minimalnym wpływem lub zupełnie pozbawiony wpływu na wychwyt noradrenaliny (NA), dopaminy (DA), i kwasu γ -aminomasłowego (GABA).

W przeciwieństwie do wielu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i niektórych nowszych leków z grupy SSRI, citalopram nie ma powinowactwa lub ma bardzo niewielkie powinowactwo do wielu receptorów, w tym receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ i D₂, adrenergicznych α_1 , α_2 i β , histaminowych H₁, muskarynowych cholinergicznym, benzodiazepińowych i opioidowych. Seria czynnościowych testów *in vitro* na wyizolowanych narządach oraz testów czynnościowych *in vivo* potwierdziła brak powinowactwa do receptorów. Taki brak działania na receptory może stanowić wyjaśnienie dlaczego citalopram wywołuje mniej działań niepożądanych, takich jak suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia oddawania moczu i zaburzenia jelitowe, niewyraźne widzenie, senność, kardiotoxyczność i niedociśnienie ortostatyczne.

Główne metabolity citalopramu należą do grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy, ale siła i selektywność ich działania jest mniejsza niż citalopramu. Wskaźniki selektywności metabolitów SA jednak większe niż wielu nowszych leków z grupy SSRI. Metabolity nie przyczyniają się do ogólnego działania przeciwdepresyjnego.

Działania farmakodynamiczne

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

Choć citalopram nie wiąże się z receptorami opioidowymi, nasila jednak działanie przeciwbólowe powszechnie stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych.

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

Citalopram nie zmniejszał wydzielania śliny w badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki, przeprowadzonym u ochotników. W żadnym z badań przeprowadzonych u zdrowych ochotników citalopram nie wpłynął istotnie na parametry czynności serca i naczyń. Citalopram nie wywiera wpływu na stężenie hormonu wzrostu w surowicy krwi. Podobnie jak inne leki z grupy SSRI, citalopram może powodować zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, co jest wtórne do pobudzania wydzielania prolaktyny przez serotoninę i nie ma znaczenia klinicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

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

Dystrybucja:

Pozorna objętość dystrybucji (V_d)_β wynosi około 12 – 17 l/kg. Citalopram i jego główne metabolity wiążą się z białkami osocza w mniej niż 80%.

Metabolizm:

Citalopram jest metabolizowany do aktywnych metabolitów: demetylocitalopramu, didemetylocitalopramu, N-tlenku citalopramu i nieaktywnej deaminowanej pochodnej kwasu propionowego. Wszystkie aktywne metabolity są również selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, choć słabszymi od leku macierzystego. Citalopram w postaci niezmienionej jest głównym związkiem obecnym w osoczu krwi. Stężenia demetylocitalopramu i didemetylocitalopramu wynoszą zazwyczaj odpowiednio 30 – 50% i 5 – 10% stężenia citalopramu. Biotransformacja citalopramu do demetylocitalopramu dokonuje się przy udziale cytochromu CYP2C19 (około 38%), CYP3A4 (około 31%) i CYP2D6 (około 31%).

Eliminacja:

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($T_{1/2\beta}$) wynosi około 11/2 doby, klirens całkowity (Cl_s) około 0,3 – 0,4 l/min, a wartość Cl_{oral} (dotycząca przenikania leku z osocza krwi do śliny) wynosi około 0,4 l/min. Citalopram jest wydalany głównie z żółcią (85%), a pozostałość (15%) przez nerki. 12-23% dawki dobowej wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej. Klirens wątrobowy (reszkowy) wynosi około 0,3 l/min, a klirens nerkowy około 0,05 – 0,08 l/min.

Przebieg liniowy:

Kinetyka ma przebieg liniowy. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane jest po 1-2 tygodniach. Średnie stężenie wynoszące 300 nmol/l (165-405 nmol/l) osiągane jest po dawce dobowej 40 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku:

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

Zaburzenie czynności wątroby:

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

Zaburzenia czynności nerek:

Citalopram eliminowany jest wolniej u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, co nie wpływa istotnie na farmakokinetykę citalopramu. Obecnie brak danych odnośnie leczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min).

Polimorfizm:

W badaniach *in vivo* stwierdzono, że metabolizm citalopramu nie wykazuje istotnego z klinicznego punktu widzenia polimorfizmu oksydacji sparteiny/debryzochiny (CYP2D6). U osób, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki przy udziale izoenzymu CYP2C19, należy zachować ostrożność i rozważyć zastosowanie dawki początkowej 10 mg (patrz punkt 4.2).

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna:

Nie ma oczywistego związku między stężeniem citalopramu w osoczu krwi, a odpowiedzią terapeutyczną lub działaniami niepożądanymi.

Metabolity nie przyczyniają się do ogólnego działania przeciwdepresyjnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Citalopram wykazuje niską ostrą toksyczność. Wyniki badań toksyczności przewlekłej nie wyniosły żadnych istotnych danych do terapii citalopramem. Nie wykazano właściwości mutagennych oraz rakotwórczych citalopramem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki zawierają:

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromelozą

Tytanu dwutlenek E171

Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierającym 30 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH

Schloßplatz 1

A-8502 Lannach

Austria

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

Pozwolenie numer 11052

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO