

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Citaxin, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 20 mg cytalopramu (*Citalopramum*), w postaci cytalopramu bromowodorku - 24,98 mg.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 26,667 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała, owalna, obustronnie wypukła tabletkę powlekana z linią podziału. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie depresji i profilaktyka nawrotów zaburzeń depresyjnych nawracających.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Depresja

Dorośli:

Cytalopram należy podawać doustnie w pojedynczej dawce wynoszącej 20 mg na dobę.

W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć maksymalnie do 40 mg na dobę.

Zaburzenia lękowe z napadami lęku

Dorośli:

W pierwszym tygodniu leczenia zaleca się stosowanie pojedynczej dawki 10 mg doustnie, a następnie zwiększenie dawki do 20 mg na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć maksymalnie do 40 mg na dobę.

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

U osób w podeszłym wieku dawkę należy zmniejszyć do połowy zalecanej dawki, tj. 10–20 mg na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową dla osób w podeszłym wieku wynosi 20 mg.

Dzieci i młodzież (poniżej 18 lat)

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

Niewydolność 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).

Upośledzenie czynności wątroby

U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby podczas dwóch pierwszych tygodni leczenia zaleca się stosowanie dawki początkowej 10 mg na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby zaleca się zachowanie ostrożności i uwagi przy ustalaniu dawkowania (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z wolnym metabolizmem z udziałem cytochromu CYP2C19

Pacjentom z wolnym metabolizmem przy udziale izoenzymu CYP2C19, w ciągu dwóch pierwszych tygodni leczenia zaleca się dawkę początkową 10 mg na dobę. 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 terapii. Leczenie lekami przeciwdepresyjnymi ma charakter objawowy i należy je kontynuować wystarczająco długo, aby zapobiec nawrotom depresji. Zwykle prowadzone jest przez okres 6 miesięcy po ustąpieniu objawów depresji.

U pacjentów z nawracającą depresją (jedenobiegunową) leczenie podtrzymujące może trwać nawet kilka lat, aby zapobiec nowym epizodom choroby.

Maksymalną skuteczność w leczeniu zaburzenia lękowego z napadami lęku osiąga się po około 3 miesiącach stosowania produktu. Odpowiedź ta utrzymuje się w trakcie kontynuowanego leczenia.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)

Należy unikać nagłego odstawiania leku. Po podjęciu decyzji o przerwaniu leczenia cytalopramem, dawkę należy zmniejszać stopniowo, przez okres, co najmniej 1-2 tygodni, aby zmniejszyć ryzyko reakcji z odstawienia (patrz punkt 4.4 oraz 4.8). W razie wystąpienia objawów nietolerowanych przez pacjenta, będących następstwem zmniejszania dawki lub odstawienia leku, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w bardziej stopniowy sposób.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Citaxin podaje się w pojedynczej dawce, raz na dobę.

Można go przyjmować o każdej porze dnia, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cytalopram lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Równoczesne leczenie pimozydem.

Inhibitory monoaminoooksydazy (MAO)

U pacjentów otrzymujących lek z grupy SSRI w skojarzeniu z inhibitorem monoaminoooksydazy, 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, obserwowano przypadki ciężkich reakcji, niekiedy powodujących zgon.

W niektórych przypadkach obserwowano objawy podobne do występujących w zespole serotoninowym.

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

Leczenie cytalopramem 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 cytalopramu (patrz punkt 4.5).

Cytalopram jest przeciwwskazany do stosowania u osób, u których stwierdzono wydłużenie odstępu QT oraz u osób z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.

Cytalopram jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z lekami wydłużającymi odstęp QT (patrz punkt 4.5).

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 Citaxin 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 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 (patrz punkt 4.2).

Hiponatremia

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

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, aktów autoagresji oraz samobójstw (prób samobójczych). Ryzyko to utrzymuje się do momentu wystąpienia znaczącej remisji. Poprawa może nastąpić dopiero po upływie kilku lub więcej tygodni leczenia. Dlatego do tego czasu pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji. Z doświadczeń klinicznych wynika, iż ryzyko samobójstwa może wzrastać w początkowych etapach procesu zdrowienia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się cytalopram, również mogą się wiązać ze zwiększeniem zagrożenia zdarzeniami związanymi z samobójstwem. Ponadto, zaburzenia te mogą przebiegać z dużą depresją. Lecząc pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi, należy zatem zachować te same środki ostrożności, co podczas leczenia pacjentów z dużą depresją.

Wiadomo, że pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub wykazujący nasilone myśli samobójcze przed rozpoczęciem leczenia są bardziej zagrożeni myślami lub próbami

samobójczymi, i dlatego powinni być dokładnie monitorowani podczas terapii. 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 po zmianie dawki, należy uważnie obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, pojawienie się zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Akatyzia/niepokój psychoruchowy

Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI (SNRI (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*) - inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) wiąże się z rozwojem akatyзии, charakteryzującej się nieprzyjemnie odczuwanym stanem niepokoju i potrzebą poruszania się, którym często towarzyszy niezdolność siedzenia lub stania bez ruchu. Wystąpienie akatyзии jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia. U pacjentów, u których wystąpią te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Mania

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

Napady padaczkowe

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

Cukrzyca

Tak jak to opisano w przypadku innych leków psychotropowych, cytalopram może wpływać na działanie i (lub) wydzielanie insuliny oraz stężenie glukozy we krwi, dlatego konieczna może być modyfikacja leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów z cukrzycą. Ponadto, sama choroba depresyjna może wpływać na stężenia glukozy we krwi.

Jaskra

Produkty lecznicze z grupy SSRI, w tym cytalopram, mogą wpływać na wielkość źrenicy, wywołując jej rozszerzenie. Rozszerzenie źrenicy może powodować zwężenie kąta przesączania, w wyniku czego następuje zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i rozwój jaskry z zamkniętym kątem przesączania, szczególnie u pacjentów, u których występują czynniki predysponujące. Należy zachować ostrożność podczas stosowania cytalopramu u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

Zespół serotoninowy

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

W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu zespołu serotoninowego u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI. Jednoczesne wystąpienie takich objawów, 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) związanych 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 których wiadomo, że wpływają na czynność płytek krwi (np. atypowych leków przeciwpsychotycznych i pochodnych fenotiazyny, większości

trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwasu acetylosalicylowego i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), tyklopidyny i dipirydamolu) oraz u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia w wywiadzie (patrz punkt 4.5). Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Leczenie elektrowstrząsami

Doświadczenie kliniczne dotyczące równoczesnego stosowania leków z grupy SSRI i leczenia elektrowstrząsami jest ograniczone i zaleca się zachowanie ostrożności podczas takiego leczenia skojarzonego.

Odwracalne, selektywne inhibitory MAO-A

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

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

Dziurawiec zwyczajny

Stosowanie leków z grupy SSRI w skojarzeniu z preparatami ziołowymi zawierającymi dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może doprowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI)

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia są częste zwłaszcza, jeśli odstawienie leku jest nagłe (patrz punkt 4.8). W badaniu klinicznym z użyciem cytalopramu, dotyczącym zapobiegania nawrotom, zdarzenia niepożądane obserwowano u 40% pacjentów, którzy przzerwali aktywną terapię cytalopramem (w grupie kontynuującej leczenie wystąpiły one u 20% pacjentów).

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, w tym od czasu trwania leczenia i dawki oraz szybkości zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszanymi objawami są zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia.

Na ogół objawy te mają łagodne i umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów mogą być silnie wyrażone.

Objawy zazwyczaj 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 ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W przypadku odstawiania leku zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki cytalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta.

Wydłużenie odstępu QT

Wykazano, że cytalopram powoduje wydłużenie odstępu QT zależne od dawki. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes* głównie wśród kobiet, osób z hipokaliemią oraz osób z wcześniej występującym wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 oraz 5.1).

Zaleca się zachowanie ostrożności u osób z nasiloną bradykardią, pacjentów po niedawno przeżytym ostrym zawale mięśnia sercowego oraz osób z niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko wystąpienia złośliwych arytmii, dlatego przed rozpoczęciem leczenia cytalopramem zaburzenia te należy wyrównać.

U osób ze stabilną chorobą serca przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ocenę zapisu EKG.

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

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerywania stosowania SSRI.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

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

Przeciwwskazane leczenie skojarzone

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

Wydłużenie odstępu QT

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych cytalopramu z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT. Nie można wykluczyć efektu addytywnego cytalopramu z tymi lekami. Dlatego, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie cytalopramu i leków wydłużających odstęp QT, takich jak: leki przeciwartymiczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna w postaci dożylniej, pentamidyna, leki przeciw malarii a szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna) itp.

Pimozyd

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

Terapia skojarzona, podczas której należy zachować ostrożność

Selegilina (selektywny inhibitor MAO-B)

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

Serotoninerгіczne produkty lecznicze

Lit i tryptofan

W badaniach klinicznych, w których cytalopram podawano w skojarzeniu z litem, nie stwierdzono interakcji farmakodynamicznych. Istnieją jednak doniesienia o nasileniu działania, gdy leki z grupy SSRI podawano z litem lub tryptofanem i dlatego skojarzoną terapię tymi lekami należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Podawanie cytalopramu w skojarzeniu z lekami będącymi agonistami receptorów serotoninowych (receptorów 5-HT) (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*), powodujące nasilenie działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Krwotoki

Istnieją doniesienia o nieprawidłowych krwawieniach w obrębie skóry (wybroczynach i plamicy) związanych 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 których wiadomo, że wpływają na czynność płytek krwi (np. atypowych leków przeciwpsychotycznych i pochodnych fenotiazyny, większości trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwasu acetylosalicylowego i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), tyklopidyny i dipirydamolu) oraz u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia w wywiadzie.

Terapia elektrowstrząsowa

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

Alkohol

Nie zaleca się spożywania alkoholu w czasie stosowania leków z grupy SSRI, chociaż badania kliniczne nie wykazały niepożądanych interakcji farmakodynamicznych cytalopramu z alkoholem.

Interakcje farmakokinetyczne

Biotransformacja cytalopramu do demetylocytopramu dokonuje się za pośrednictwem izoenzymów cytochromu P-450: CYP2C19 (ok. 38%), CYP3A4 (ok. 31%) i CYP2D6 (ok. 31%). To, że cytalopram jest metabolizowany przez więcej niż jeden izoenzym CYP oznacza, że hamowanie jego biotransformacji jest mało prawdopodobne i prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji farmakokinetycznych podczas stosowania w praktyce klinicznej cytalopramu w skojarzeniu z innymi lekami jest bardzo małe.

Wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne cytalopramu

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

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

Cymetydyna (silny inhibitor CYP2D6, 3A4 oraz 1A2) wywołała umiarkowane zwiększenie średniego stężenia cytalopramu w stanie stacjonarnym.

Podawanie escytalopramu (aktywny enancjomer cytalopamu) w skojarzeniu z 30 mg omeprazolu (inhibitor CYP2C19) raz na dobę spowodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu.

Należy w związku z tym zachować ostrożność w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluwoksamina, lanzoprazol, tyklopidyna) oraz z cymetydyną. Może być konieczne zmniejszenie dawki cytalopramu na podstawie monitorowania działań niepożądanych podczas jednoczesnego leczenia.

Działanie 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 działania metoprololu na ciśnienie krwi i częstość akcji serca u zdrowych ochotników.

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

Gdy cytalopram 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) nie obserwowano żadnej zmiany właściwości farmakokinetycznych cytalopramu lub tylko niewielkie jej zmiany, nie mające znaczenia klinicznego.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania cytalopramu u kobiet w ciąży jest ograniczone, ale dotychczas brak doniesień, które mogłyby budzić niepokój.

Dane uzyskane w badaniach nad toksycznym wpływem na rozrodczość (segment I, II i III) nie wskazują na konieczność zachowania szczególnej ostrożności podczas stosowania cytalopramu u kobiet w wieku rozrodczym.

Jeśli matka kontynuuje stosowanie produktu leczniczego Citaxin w późniejszych stadiach ciąży (zwłaszcza w trzecim trymestrze), noworodka należy poddać obserwacji. Podczas ciąży należy unikać nagłego odstawiania leku.

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.6 i 4.8).

U noworodków, których matki w późniejszych stadiach ciąży przyjmowały leki z grupy SSRI/SNRI, donoszono o następujących działaniach niepożądanych: zaburzenia oddechowe, sinica, bezdech, napady drgawkowe, wahania ciepłoty ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, zmniejszone napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenie, drżączka, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być zarówno wynikiem działania leków na układ serotoninergiczny, jak i objawami odstawienia. W większości przypadków objawy pojawiają się natychmiast lub wkrótce (<24 h) po porodzie.

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.

Karmienie piersią

Cytalopram jest wydzielany do mleka matki. Ocenia się, że dziecko karmione piersią otrzymuje około 5% dawki dobowej przyjmowanej przez matkę (w przeliczeniu na masę ciała - mg/kg mc.).

U niemowląt obserwowano jedynie objawy o małym znaczeniu lub nie obserwowano ich w ogóle.

Dostępne dane nie wystarczają jednak do oceny zagrożenia dla dziecka.

Zaleca się ostrożność.

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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cytalopram nie powoduje zaburzenia sprawności intelektualnej i psychoruchowej.

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

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania cytalopramu na ogół są łagodne i przejściowe. Najczęściej występują podczas pierwszych 1 do 2 tygodni leczenia i zwykle ich nasilenie zmniejsza się w trakcie terapii.

Zależność od dawki stwierdzono dla następujących działań niepożądanych: nasilonego pocenia się, suchości błony śluzowej jamy ustnej, bezsenności, senności, biegunki, nudności i uczucia zmęczenia. Tabela poniżej przedstawia objawy niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy SSRI i (lub) cytalopramu, które obserwowano u $\geq 1\%$ pacjentów w badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo lub w doniesieniach po wprowadzeniu leku do obrotu.

Częstość występowania określono w następujący sposób:

bardzo często ($\geq 1/10$),

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),

rzadko ($\geq 10\ 000$ do $< 1/1000$),

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

lub częstość nieznaną (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Nadwrażliwość NOS ¹ Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia NOS ¹
	Niezbyt często	Zwiększenie łaknienia
	Rzadko	Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	Często	Pobudzenie, zmniejszenie popędu płciowego, niepokój, nerwowość, stany splątania, zaburzenie orgazmu (kobiety)
	Niezbyt często	Agresja, depersonalizacja, omamy, mania
	Nieznana	Napady panicznego lęku, bruksizm, niepokój, myśli samobójcze, zachowania samobójcze ³
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność, bezsenność NEC ²
	Często	Drżenie, parestezje NEC ²
	Niezbyt często	Omdlenie
	Rzadko	Napady drgawkowe grand mal, dyskineza
	Nieznana	Drgawki NOS ¹ , zespół serotoninowy, zaburzenia pozapiramidowe NEC ² , akatyzja, zaburzenia ruchowe
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic
	Nieznana	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Bradykardia, tachykardia
	Nieznana	Komorowe zaburzenia rytmu serca, w tym zaburzenie typu <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Ziewanie
	Nieznana	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności
	Często	Biegunka NOS ¹ , wymioty
	Nieznana	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytnicy)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Nasilone pocenie się
	Często	Świąd
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, plamica NOS ¹
	Nieznana	Wybroczyny, obrzęki naczynioruchowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Impotencja, zaburzenia wytrysku NOS ¹ , niezdolność do wytrysku
	Niezbyt często	Kobiety: krwotok miesięczkowy
	Nieznana	Kobiety: krwotok maciczny, krwotok poporodowy*; Mężczyźni: priapizm, mlekotok
Zaburzenia ogólne i stany w	Często	Uczucie zmęczenia

miejscu podania	Niezbyt często	Obrzęk
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała
	Nieznana	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby

Liczba pacjentów: cytalopram/placebo = 1346/545

¹NOS = niesprecyzowane inaczej

²NEC = nieklasyfikowane gdzie indziej

³ Donoszono o przypadkach myśli oraz zachowań samobójczych podczas leczenia cytalopramem lub krótko po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).

* Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT oraz występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes* głównie u kobiet, osób z hipokaliemią oraz osób z wcześniej występującym wydłużeniem odstępu QT albo innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 oraz 5.1).

Działanie grupowe

Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku ≥ 50 lat wykazały, że ryzyko złamań kości u pacjentów leczonych selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi jest zwiększone. Mechanizm, który prowadzi do zwiększenia tego ryzyka, jest nieznan.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Odstawienie cytalopramu (zwłaszcza nagle) często prowadzi do objawów odstawienia. 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, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia 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. Gdy stosowanie cytalopramu nie jest już wymagane, zaleca się zatem stopniowe odstawianie leku przez zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania do Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

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

Objawy

W zgłoszonych przypadkach przedawkowania cytalopramu obserwowano następujące objawy: drgawki, tachykardię, senność, wydłużenie odstępu QT, śpiączkę, wymioty, drżenia, niedociśnienie tętnicze, zatrzymanie serca, nudności, zespół serotoninowy, pobudzenie, bradykardię, zawroty głowy, blok odnogi pęczka Hisa, poszerzenie zespołu QRS, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie źrenic.

Leczenie

Brak swoistej odtrutki. Należy udrożnić drogi oddechowe i utrzymywać ich drożność oraz zapewnić dostateczną podaż tlenu i prawidłową czynność układu oddechowego. Należy rozważyć płukanie 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.

W razie przedawkowania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca/bradyarytmią, u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki wydłużające odstępn QT oraz u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu, np. zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się monitorowanie EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytn zwrotnego serotonininy, kod ATC: N06 AB 04.

Mechanizm działania

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

Cytalopram jest bardzo selektywnym inhibitorem wychwytn zwrotnego serotonininy (SSRI), mającym minimalnym wpływ lub zupełnie pozbawionym 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, cytalopram 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 cholinergicznycn, benzodiazepinowych i opioidowych. Seria czynnościowych testów *in vitro* na wyizolowanych narządach oraz testów czynnościowych *in vivo* potwierdziła brak powinowactwa do receptorów. Ten brak działania na receptory może stanowić wyjaśnienie, dlaczego cytalopram wywołuje mniej działań niepożądanych, takich jak suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia oddawania moczu i zaburzenia jelitowe, niewyraźne widzenie, senność, kardi toksyczność i niedociśnienie ortostatyczne.

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

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Choć cytalopram nie wiąże się z receptorami opioidowymi, nasila działanie przeciwbólwe powszechnie stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych.

U ludzi cytalopram nie zaburza sprawności poznawczej (funkcji intelektualnej) ani psychoruchowej i nie ma działania uspokajającego lub wywiera je w minimalnym stopniu, również wówczas, gdy stosowany jest skojarzeniu z alkoholem.

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

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, badaniu EKG u zdrowych ochotników, zmiana w stosunku do wartości wyjściowych odcinka QTc (korekta wg Fridericia) wynosiła 7,5 msek (90% CI 5,9–9,1) przy dawce 20 mg/dobę oraz 16,7 msek (90% CI 15,0–18,4) przy dawce 60 mg/dobę (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 oraz 4.9).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Cytaalopram jest metabolizowany do aktywnych metabolitów: demetylocytaalopramu, didemetylocytaalopramu, N-tlenku cytaalopramu i nieaktywnej deaminowanej pochodnej kwasu propionowego. Wszystkie aktywne metabolity są również selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, choć słabszymi od leku macierzystego. Cytaalopram w postaci niezmienionej jest głównym związkiem obecnym w osoczu. Stężenia demetylocytaalopramu i didemetylocytaalopramu wynoszą zazwyczaj odpowiednio 30-50% i 5-10% stężenia cytaalopramu. Biotransformacja cytaalopramu do demetylocytaalopramu 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 1½ 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.

Cytaalopram jest wydalany głównie z żółcią (85%), a pozostała część (15%) wydalana jest przez nerki. Od 12 do 23% dawki dobowej wydalane 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.

Liniowość

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

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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

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

Zaburzenie czynności nerek

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

Polimorfizm

W badaniach *in vivo* stwierdzono, że metabolizm cytalopramu 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 wynoszącej 10 mg (patrz punkt 4.2).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

Metabolity nie przyczyniają się do ogólnego działania przeciwdepresyjnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Cytalopram wykazuje małą toksyczność ostrą.

Toksyczność przewlekła

W badaniach toksyczności przewlekłej nie stwierdzono działań istotnych dla terapeutycznego zastosowania cytalopramu.

Badania nad wpływem na rozrodczość

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.

Dane uzyskane w badaniach nad toksycznym wpływem na rozrodczość (segment I, II i III) nie wskazują na konieczność zachowania szczególnej ostrożności podczas stosowania cytalopramu u kobiet w wieku rozrodczym. Cytalopram przenika do mleka matki w małym stężeniu.

W badaniach nad embriotoksycznością, przeprowadzonych u szczurów, którym podawano dawkę 56 mg/kg mc. na dobę (dawka powodująca działanie toksyczne u samicy) stwierdzono wady rozwojowe kości kręgosłupa i żeber. Stężenie leku w osoczu samic było wtedy 2-3 razy większe od stężenia terapeutycznego u człowieka. U szczurów cytalopram nie wpływał na płodność, ciążę i rozwój pourodzeniowy, ale zmniejszał urodzeniową masę ciała potomstwa. Cytalopram i jego metabolity osiągają u płodu stężenie 10-15 razy większe od stężenia w osoczu samicy. Doświadczenia kliniczne ze stosowaniem cytalopramu u kobiet w ciąży i w okresie laktacji są ograniczone.

Możliwe działanie mutagenne i rakotwórcze

Cytalopram nie wywiera działania mutagennego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460),

Laktoza jednowodna,

Skrobia kukurydziana,
Kroskarmeloza sodowa,
Glicerol (E 422),
Kopowidon,
Magnezu stearynian,

Otoczka tabletki:

Otoczka Sepifilm 752 Blanc o składzie:
Hypromeloza (E 464),
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460),
Makrogołu stearynian,
Tytanu dwutlenek (E 171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 28, 56 lub 84 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16319

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 lutego 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 grudnia 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**