

Sp. zn. sukls311973/2020

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Citalopram Orion 10 mg potahované tablety

Citalopram Orion 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

10mg tableta: jedna tableta obsahuje citaloprami hydrobromidum odpovídající citalopramum 10 mg.

20mg tableta: jedna tableta obsahuje citaloprami hydrobromidum odpovídající citalopramum 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy [přibližně 23 mg (10mg tableta) a přibližně 46 mg (20mg tableta)].

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Popis tablet:

10mg tableta: bílá, bikonvexní, kulatá, potahovaná tableta s označením A na jedné straně a 05 na straně druhé.

20mg tableta: bílá, bikonvexní, oválná, potahovaná tableta s označením A na jedné straně a 06 na straně druhé (půlicí rýha mezi 0 a 6). Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Depresivní epizody.
- Panické poruchy s agorafobií nebo bez ní.
- Profylaxe rekurence depresivních epizod.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Deprese:

Dospělí:

Citalopram by měl být podáván v jedné perorální denní dávce 20 mg. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné dávku zvýšit až na maximální denní dávku 40 mg.

Panická porucha:

Dospělí:

Během prvního týdne je doporučená perorální denní dávka 10 mg, poté se dávka zvýší na 20 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit až na maximální denní dávku 40 mg.

Starší pacienti (> 65 let):

Dávka pro starší pacienty by měla být snížena na polovinu doporučené dávky, tj. 10-20 mg denně. Maximální doporučená denní dávka pro starší pacienty je 20 mg.

Pediatrická populace

Citalopram se nemá podávat dětem a dospívajícím do 18 let věku (viz bod 4.4).

Snížená funkce ledvin:

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba úprava dávkování. Nejsou k dispozici dostatečné informace o léčbě pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (kreatininová clearance nižší než 30 ml/min) (viz bod 4.4).

Snížená funkce jater:

Pro pacienty s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je úvodní doporučená denní dávka 10 mg po dobu prvních dvou týdnů léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné zvýšit dávku až na maximální denní dávku 20 mg. U pacientů se závažnou poruchou jaterní funkce se doporučuje opatrnost a pečlivá titrace dávky (viz bod 5.2).

Pomalí metabolizátoři CYP2C19:

Pro pacienty, o nichž je známo, že jsou pomalí metabolizátoři enzymového systému CYP2C19 je doporučená úvodní denní dávka 10 mg po dobu prvních dvou týdnů léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné zvýšit dávku až na maximální denní dávku 20 mg (viz bod 5.2).

Délka léčby:

Antidepresivní účinek obvykle nastupuje nejdříve po 2-4 týdnech léčby. Po remisi je obvykle nutné pokračování v léčbě nejméně po dobu 6 měsíců. U pacientů s rekurentní (unilaterální) depresivní poruchou může být zapotřebí udržovací léčba po dobu několika let.

Maximálního účinku citalopramu v léčbě panické poruchy se dosáhne přibližně po 3 měsících léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta může být nutné pokračovat v léčbě po dobu několika měsíců.

Citalopram se musí vysazovat postupně. Doporučuje se postupné snižování dávky po dobu 1 až 2 týdnů.

Příznaky z vysazení pozorované při přerušení léčby:

Mělo by se zamezit náhlému přerušení léčby. Při přerušení léčby citalopramem by se dávka měla postupně snižovat po dobu nejméně jednoho nebo dvou týdnů, aby se snížilo riziko vzniku reakcí z vysazení (viz body 4.4. a 4.8). Pokud se po snížení dávky nebo při vysazování léčby objeví závažné příznaky, může se uvažovat o návratu k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, ale mnohem pozvolněji.

Způsob podání

Citalopram Orion by se měl užívat perorálně jednou denně ráno nebo večer. Tablety by se měly zapíjet tekutinou a užívají se s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Citalopram se nesmí podávat pacientům, kteří užívají inhibitory monoaminoxidázy (MAO) včetně selegilinu v dávkách vyšších než 10 mg denně. Citalopram se nesmí začít podávat dříve, než po uplynutí dvou týdnů po vysazení ireverzibilního inhibitoru MAO nebo po době, uvedené v SmPC

reverzibilního inhibitoru MAO, která uplynula od jeho vysazení. Po vysazení léčby citalopramem musí uplynout alespoň 7 dnů než je zahájena léčba inhibitorem MAO (viz bod 4.5)

- Podání kombinace citalopramu a linezolidu je kontraindikováno s výjimkou případů, kdy je k dispozici vybavení pro přísné sledování a monitorování krevního tlaku (viz bod 4.5)

- Citalopram je kontraindikován u pacientů se získaným prodloužením QT intervalu nebo se syndromem vrozeného dlouhého QT intervalu

- Je kontraindikováno současné užívání citalopramu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražda/sebevražděné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevražd (sebevražedné případy). Toto riziko přetrvává až do signifikantní remise. Protože ke zlepšení nemusí dojít během několika prvních nebo i více týdnů léčby, pacienti by měli být pečlivě sledováni až do tohoto zlepšení. Je obecnou klinickou zkušeností, že se riziko sebevraždy může v počátečních stádiích uzdravování zvyšovat. Citalopram by se měl v tomto období předepisovat v malých množstvích najednou, aby se snížilo riziko předávkování.

Jiné psychiatrické stavy, u nichž je citalopram předepisován, mohou být rovněž spojeny se zvýšeným rizikem sebevražedných událostí. Navíc se tyto stavy mohou vyskytovat souběžně s depresivní poruchou. Proto je třeba při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami dodržovat stejná bezpečnostní opatření jako při léčbě depresivní poruchy.

Pacienti se sebevražednými příhodami v anamnéze nebo pacienti vykazující před zahájením léčby významný stupeň sebevražedných představ jsou sebevražednými myšlenkami nebo sebevražednými pokusy ohroženi více a měli by proto během léčby být pečlivě sledováni. Meta-analýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování.

Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Reverzibilní selektivní inhibitory MAO-A

Kombinace citalopramu s inhibitory MAO-A se obecně nedoporučuje vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.5).

Informace o současné terapii s neselektivními ireverzibilními inhibitory MAO viz bod 4.5.

Serotoninergní látky

Citalopram by se neměl užívat souběžně se serotoninergními léčivými přípravky, jako je sumatriptan a jiné triptany, tramadol, buprenorfin, oxitriptan nebo tryptofan.

Diabetes

Přípravky z řady SSRI mohou změnit glykémii u pacientů s diabetem. Může být proto nutné upravit dávky inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik.

Záchvaty

Záchvaty jsou potenciálním rizikem při léčbě antidepresivy. Léčba citalopramem by neměla pokračovat, pokud se objeví epileptické záchvaty. Citalopram by se neměl podávat pacientům s

nestabilní epilepsií a pacienti se stabilizovanou epilepsií užívající citalopram by měli být pečlivě sledováni. Pokud se během léčby četnost záchvatů zvýší, citalopram by měl být vysazen.

Elektrokonvulzivní léčba

Se souběžným podáváním citalopramu a elektrokonvulzivní terapií existuje pouze málo klinických zkušeností, proto je nutná opatrnost.

Mánie

U pacientů s anamnézou manicko-depresivního onemocnění může dojít k přesmyku do manické fáze. U pacientů s mánií nebo hypománií v anamnéze by se citalopram měl používat opatrně. Dojde-li u pacienta k přechodu do manické fáze, léčba by měla být vysazena.

Krvácení

Při užívání SSRI byla zjištěna prodloužená doba krvácení a/nebo poruchy krvácení, jako například ekchymózy, gynekologická krvácení, krvácení do gastrointestinálního traktu a jiná kožní nebo slizniční krvácení (viz bod 4.8). Při podávání SSRI pacientům je nutná opatrnost zejména při souběžném podávání s léky, které ovlivňují funkci krevních destiček nebo s jinými léky zvyšujícími riziko krvácení, stejně jako u pacientů s poruchami krvácení v anamnéze (viz bod 4.5).

SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8).

Serotoninový syndrom

Jako vzácná nežádoucí reakce byl u pacientů užívajících SSRI hlášen serotoninový syndrom. Vznik tohoto stavu může indikovat kombinace příznaků jako je agitovanost, tremor, myoklonus a hypertermie. V takových případech by léčba citalopramem měla být okamžitě přerušena a zahájena symptomatická léčba.

Psychózy

U psychotických pacientů s depresemi může citalopram zvyšovat výskyt psychotických příznaků.

Porucha funkce ledvin

Podávání citalopramu u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (kreatininová clearance < 30 ml/min) se nedoporučuje vzhledem k chybějícím údajům o účinnosti a bezpečnosti u této skupiny pacientů (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje snížit dávky (viz bod 4.2) a jaterní funkce musí být pečlivě sledovány.

Hyponatrémie

Vzácně byla hlášena hyponatrémie, pravděpodobně v důsledku nepřiměřeného uvolňování antidiuretického hormonu (SIADH), a to převážně u starších pacientek. Tyto stavy jsou obvykle reverzibilní po přerušení léčby.

Třezalka tečkovaná

Souběžné užívání citalopramu a bylinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může mít za následek zvýšený výskyt nežádoucích reakcí. Proto by citalopram a přípravky z třezalky tečkované neměly být užívány souběžně (viz bod 4.5).

Paradoxní úzkost

U některých pacientů s panickou poruchou se při zahájení léčby antidepresivy mohou zvýraznit symptomy úzkosti. Tato paradoxní reakce obvykle odezní během dvou týdnů léčby. Ke snížení pravděpodobnosti výskytu anxiogenního účinku se doporučuje léčbu zahájit nižší úvodní dávkou (viz bod 4.2).

Nespavost a neklid, jež se mohou objevit v počátečních stádiích léčby, lze zmírnit úpravou dávky.

Prodloužení QT

Bylo zjištěno, že citalopram způsobuje na dávce závislé prodloužení QT intervalu. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmií, včetně torsade de pointes, a to převážně u žen s hypokalémií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu nebo jiným srdečním onemocněním (viz body 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 a 5.1).

Opatrnost se doporučuje u pacientů se signifikantní bradykardií nebo u pacientů s nedávno prodělaným akutním infarktem myokardu nebo nekompenzovaným srdečním selháním.

Poruchy elektrolytové rovnováhy jako je hypokalémie a hypomagnezémie zvyšují riziko maligních arytmií a měly by být upraveny před zahájením léčby citalopramem.

U pacientů se stabilizovaným srdečním onemocněním by se mělo před zahájením léčby zvážit EKG vyšetření.

Pokud se v průběhu léčby citalopramem objeví známky srdeční arytmie, léčba by měla být přerušena a mělo by být provedeno EKG vyšetření.

Akatizie/psychomotorický neklid:

Užívání přípravků z řady SSRI/SNRI je spojeno s rozvojem akatizie, která je charakterizována subjektivně nepříjemným nebo úzkostným neklidem a potřebou častého pohybu, provázeného neschopností klidně sedět nebo stát. Výskyt těchto příznaků je nejpravděpodobnější v průběhu prvních několika týdnů léčby. U pacientů s uvedenými příznaky může být zvyšování dávky škodlivé.

Příznaky z vysazení pozorované při přerušení léčby:

Příznaky z vysazení jsou při přerušení léčby běžné, a to zejména v případě náhlého vysazení (viz bod 4.8). V klinických studiích prevence rekurence se nežádoucí účinky po ukončení léčby citalopramem vyskytovaly u 40 % pacientů a u 20 % pacientů, kteří v léčbě citalopramem pokračovali. Riziko vzniku příznaků z vysazení může záviset na několika faktorech, mezi něž patří délka léčby, dávka a rychlost snižování dávky. Po přerušení léčby přípravky z řady SSRI/SNRI byly hlášeny závratě, senzorické poruchy (včetně parestezie a pocity elektrického šoku), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emoční nestálost, podrážděnost a zrakové poruchy. Obecně jsou tyto příznaky mírné až středně závažné, u některých pacientů však jejich intenzita může být vysoká. Tyto příznaky se obvykle vyskytují během několika prvních dnů vysazování léčby, velmi vzácně byly hlášeny i u pacientů, kteří neúmyslně vynechali dávku. Obvykle tyto příznaky samovolně vymizí a většinou odezní do dvou týdnů, i když u některých pacientů může být doba jejich trvání prodloužená (2-3 měsíce nebo déle). Proto se doporučuje, aby při vysazování léčby byla dávka citalopramu postupně snižována během několika týdnů nebo měsíců podle potřeb pacienta (viz bod 4.2 „Příznaky z vysazení pozorované při přerušení léčby“).

Glaukom s uzavřeným úhlem:

Přípravky z řady SSRI, včetně citalopramu, mohou ovlivnit velikost zornice a tak způsobit mydriázu. Tento mydriatický účinek může zúžit úhel v oku a tak způsobit zvýšení nitroočního tlaku a glaukom s uzavřeným komorovým úhlem, především u predisponovaných pacientů. Citalopram je proto třeba podávat s opatrností pacientům s glaukomem s uzavřeným úhlem a pacientům s anamnézou glaukomu.

Sexuální dysfunkce

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory selektivního vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) mohou vyvolat symptomy sexuální dysfunkce (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy dlouhodobé sexuální dysfunkce, kdy symptomy přetrvávaly i po ukončení léčby SSRI/SNRI.

Pediatrická populace:

Citalopram Orion se nemá používat k léčbě dětí a dospívajících do 18 let věku. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo. Jestliže je však na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě, pak má být pacient pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

Pomocné látky:

Tablety Citalopram Orion obsahují monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce:

Na farmakodynamické úrovni byly zaznamenány případy výskytu serotoninového syndromu při současném užití citalopramu, moklobemidu nebo buspironu.

Kontraindikované kombinace:

Inhibitory MAO

Souběžné podávání citalopramu a inhibitorů MAO může mít za následek vznik závažných nežádoucích reakcí, včetně serotoninového syndromu (viz body 4.3 a 4.4).

Případy závažných a někdy fatálních reakcí byly pozorovány u pacientů užívajících SSRI v kombinaci s inhibitorem monoaminoxidázy (IMAO) včetně selektivního IMAO selegilinu a reverzibilního IMAO linezolidu (neselektivního) a moklobemidu (selektivního pro typ A) a u pacientů, kteří nedávno vysadili SSRI a zahájili léčbu IMAO.

U některých pacientů byly přítomny symptomy připomínající serotoninový syndrom. Mezi symptomy interakce léčivé látky s IMAO patří: agitovanost, třes, myoklonus a hypertermie.

Pimozid

Současné podávání jednotlivé dávky 2 mg pimozidu zdravým dobrovolníkům, kteří byli léčeni racemickým citalopramem v dávce 40 mg/den po dobu 11 dnů, vedlo pouze k mírnému zvýšení AUC a C_{max} pimozidu, které nebylo statisticky významné. Interval QTc byl prodloužen po současném podávání citalopramu a pimozidu v průměru o 10 ms. Protože tato interakce byla pozorována již po podání nízké dávky pimozidu, je současná léčba citalopramem a pimozidem kontraindikována.

Prodloužení QT intervalu

Farmakokinetické a farmakodynamické studie mezi citalopramem a jinými léčivými přípravky, které prodloužují QT interval, nebyly provedeny. Aditivní účinek citalopramu a těchto léčivých přípravků nelze vyloučit. Proto je současné podávání citalopramu a léčivých přípravků, které prodloužují QT interval, jako jsou antiarytmika třídy IA a III, antipsychotika (fenothiazinové deriváty, pimozid, haloperidol), tricyklická antidepresiva, některé antimikrobiální látky (např. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin i.v., pentamidin, antimalarika, zejména halofantrin), některá antihistaminika (astemizol, mizolastin) atd. kontraindikováno.

Kombinace vyžadující zvláštní pozornost

Selegilin (selektivní inhibitor MAO-B)

Farmakokineticko/farmakodynamická interakční studie současného podávání citalopramu (20 mg denně) a selegilinu (10 mg denně) (selektivní inhibitor MAO-B) neprokázala klinicky významné interakce. Současné podávání citalopramu a selegilinu (v dávkách nad 10 mg denně) je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Serotonergně působící přípravky

Současné podávání se serotonergně působícími léčivými přípravky (např. tramadol, buprenorfin, sumatriptan) může vést k zesílení účinků na 5-HT receptorech.

Souběžné podávání citalopramu a 5-HT agonistů, sumatriptanu a jiných triptanů se nedoporučuje dokud nebude podrobněji prostudováno (viz bod 4.4).

Na farmakodynamické úrovni byly zaznamenány případy výskytu serotoninového syndromu při současném užití citalopramu a buspironu.

Lithium a tryptofan

V klinických studiích nebyly zjištěny žádné farmakodynamické interakce při současném podání citalopramu a lithia. Bylo však popsáno zvýšení serotonergního účinku při současném podávání SSRI s lithiem nebo tryptofanem. Při současném podávání citalopramu s těmito látkami se doporučuje opatrnost. Rutinní monitorování hladiny lithia by mělo být prováděno jako obvykle.

Léčivé přípravky snižující záchvatový práh:

Léčivé přípravky SSRI mohou snižovat záchvatový práh. Při souběžném užívání jiných léčivých přípravků snižujících záchvatový práh (např. antidepresiva (tricyklická, SSRI), neuroleptika (fenotiaziny, tioxanteny a butyrofenony), meflochin, bupropion a tramadol) se doporučuje opatrnost.

Krvácivost

Opatrnost je nutná u pacientů souběžně léčených antikoagulačními přípravky (jako je warfarin), přípravky ovlivňujícími funkci krevních destiček, jako jsou nesteroidní protizánětlivé přípravky, kyselina acetylsalicylová, dipyridamol a tiklopidin nebo jiné přípravky potenciálně zvyšující riziko krvácení (například určitá atypická antipsychotika, fenotiaziny nebo tricyklická antidepresiva) (viz bod 4.4).

Třezalka tečkovaná

Souběžné užívání léčivých přípravků SSRI a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může mít za následek zvýšený výskyt nežádoucích reakcí (viz bod 4.4). Farmakokinetické interakce nebyly studovány.

Alkohol

Mezi citalopramem a alkoholem se nepředpokládají žádné farmakodynamické ani farmakokinetické interakce. Požívání alkoholu při léčbě citalopramem se však nedoporučuje.

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

Nebyly provedeny klinické studie, které by zhodnotily poměr rizika a přínosu současného použití elektrokonvulzivní terapie a citalopramu (viz bod 4.4).

Léčiva vyvolávající hypokalémii/hypomagnesémii

Opatrnosti je třeba při souběžném použití jiných léčiv vyvolávajících hypokalémii/hypomagnesémii, jelikož tato léčiva, stejně jako citalopram, potencionálně prodlužují interval QT a zvyšují riziko maligních arytmií (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce:

Metabolismus citalopramu na demethylcitalopram je zprostředkován izoenzymy cytochromového systému P450, a to CYP2C19 (přibližně 38%), CYP3A4 (přibližně 31%) a CYP2D6 (přibližně 31%). Citalopram je metabolizován více než jedním cytochromovým systémem, což znamená, že inhibice

jednoho enzymu může být kompenzována ostatními. Inhibice jeho metabolismu je tudíž málo pravděpodobná. Současné užití citalopramu s jinými léčivými přípravky má v klinické praxi velmi malou pravděpodobnost způsobit farmakokinetické interakce.

Farmakokinetické interakce založené na vazbě na plazmatické bílkoviny se neočekávají.

Potrava

Nebylo pozorováno ovlivnění absorpce a jiných farmakokinetických vlastností citalopramu příjmem potravy.

Účinek jiných látek na farmakokinetiku citalopramu:

Inhibitory CYP2C19

Důsledkem souběžného podávání escitalopramu (aktivní enantiomer citalopramu) s omeprazolem v dávce 30 mg jednou denně (inhibitor CYP2C19) byl středně významný (přibližně 50%) nárůst plazmatických koncentrací escitalopramu. Proto je při souběžném podávání inhibitorů CYP2C19 (například omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) nutná opatrnost. Na základě monitorování nežádoucích účinků souběžné léčby může být nezbytné snížení dávky citalopramu (viz bod 4.4).

Cimetidin

Cimetidin (silný CYP2D6, CYP3A4 a CYP1A2 inhibitor) způsobil mírné zvýšení průměrné hladiny citalopramu v ustáleném stavu. Při podávání citalopramu v kombinaci s cimetidinem se doporučuje opatrnost. Může být nutné upravení dávky.

Metoprolol

Escitalopram (aktivní enantiomer citalopramu) je inhibitorem enzymu CYP2D6. Opatrnost se doporučuje, je-li citalopram podáván současně s léčivými přípravky, které jsou metabolizované převážně tímto enzymem a mají úzký terapeutický index, jako např. flekainid, propafenon a metoprolol (je-li použit při srdečním selhání), nebo některými léčivými přípravky působícími na CNS, které jsou metabolizované CYP2D6, jako např. antidepresiva desipramin, klomipramin a nortryptilin či antipsychotika risperidon, thioridazin a haloperidol. Může být nutná úprava dávky.

Při současném podávání s ketokonazolem (silný inhibitor subsystému CYP3A4) se farmakokinetické parametry citalopramu neměnily.

Farmakokinetická interakční studie lithia a citalopramu neprokázala farmakokinetické interakce (viz výše).

Účinek citalopramu na farmakokinetiku jiných látek:

Citalopram a demethylcitalopram jsou zanedbatelnými inhibitory CYP2C9, CYP2E1 a CYP3A4 a pouze slabými inhibitory subsystémů CYP1A2, CYP2C19 a CYP2D6 v porovnání s ostatními přípravky ze skupiny SSRI, které jsou silnými inhibitory.

Metoprolol

Studie farmakokinetických/farmakodynamických interakcí ukázala, že při současném podávání citalopramu a metoprololu (substrát izoenzymu CYP2D6) došlo k dvojnásobnému zvýšení koncentrace metoprololu, ale klinicky významně se neprohloubil účinek metoprololu na krevní tlak a srdeční frekvenci zdravých dobrovolníků.

Desipramin, imipramin

Farmakokinetické studie neprokázaly žádný účinek na hladinu citalopramu nebo imipraminu, i když hladina desipraminu, primárního metabolitu imipraminu, byla zvýšena. Při kombinaci desipraminu s

citalopramem byl pozorován nárůst plazmatické koncentrace desipraminu. Může být potřebné snížení dávky desipraminu.

Další

Současné užití citalopramu a substrátů CYP1A2 (klozapin a theofylin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramin a mefenytoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin, risperidon) a CYP3A4 (warfarin, karbamazepin a jeho metabolit karbamazepin-epoxid a triazolam) nevyvolalo změny ve farmakokinetice nebo vyvolalo pouze velmi malé klinicky nevýznamné změny farmakokinetiky.

Nebyly pozorovány farmakokinetické interakce mezi citalopramem a levemepromazinem či digoxinem (to ukazuje, že citalopram ani neindukuje, ani neinhibuje P-glykoprotein).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů o těhotných ženách (více než 2 500 exponovaných žen) neprokazuje malformace ani fetální / neonatální toxicitu. Během těhotenství může být v případě klinické potřeby citalopram užíván, za předpokladu posouzení níže zmíněných aspektů.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Byly hlášeny příznaky z vysazení u novorozenců, jejichž matky užívaly inhibitory zpětného vychytávání serotoninu během těhotenství. Citalopram by se neměl užívat v těhotenství pokud to není jednoznačně nezbytné. Je-li užíván během těhotenství, dávka by se měla snižovat a podle možnosti by měla být vysazena v posledních týdnech před termínem porodu. Pokud matka užívala citalopram až do vysokého stupně těhotenství, zejména do třetího trimestru, musí být novorozenci sledováni. Mělo by se zabránit náhlému vysazení během těhotenství.

Pokud matka užívala SSRI/SNRI až do vysokého stupně těhotenství, mohou se u novorozence vyskytnout následující příznaky: dechová nedostatečnost, cyanóza, apnoe, záchvaty, teplotní nestabilita, potíže s příjmem potravy, zvracení, hypoglykémie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervozita, podrážděnost, letargie, soustavný pláč, somnolence a spánkové potíže. Tyto příznaky mohou být způsobeny buď některými serotoninergními účinky nebo příznaky z vysazení. Ve většině případů začínají komplikace okamžitě nebo brzy (< 24 hodin) po porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stádiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Sledované riziko je pravděpodobně 5 případů na 1 000 těhotenství. V celkové populaci se vyskytují 1 až 2 případy PPHN na 1 000 těhotenství.

Observační údaje naznačují zvýšené riziko (méně než dvojnásobné) poporodního krvácení po expozici SSRI/SNRI během posledního měsíce před porodem (viz body 4.4 a 4.8).

Kojení

Citalopram je v malých množstvích vylučován do mateřského mléka. Odhaduje se, že dávka požitá kojencem je přibližně 5 % z dávky podané matce, vztaheno k její hmotnosti (mg/kg). U novorozenců nebyly pozorovány žádné nebo jen minimální reakce. Dostupné informace však nejsou dostačující ke zhodnocení rizika pro dítě. Přínos kojení musí převážet riziko možných nežádoucích účinků na dítě. Doporučuje se zvýšená opatrnost.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že citalopram může ovlivnit kvalitu spermií (viz bod 5.3). Spontánní hlášení u některých SSRI prokázala, že vliv na kvalitu spermií je reverzibilní. Vliv na lidskou fertilitu zatím nebyl pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Citalopram má malý nebo středně významný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Psychoaktivní léky mohou snížit schopnost a rychlost reakce na neočekávané situace. Pacienti by měli být upozorněni na možné riziko vlivu na jejich schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované po podání citalopramu jsou obecně mírné a přechodné. Nejčastěji se projevují během prvního či druhého týdne léčby a obvykle postupně slábnou.

Pro následující reakce byla nalezena souvislost s podanou dávkou: zvýšená potivost, sucho v ústech, insomnie, somnolence, průjem, nevolnost a únava.

V následující tabulce je vyjádřeno procento výskytu nežádoucích účinků související s léčbou SSRI a/nebo citalopramem zaznamenané buď u $\geq 1\%$ pacientů v dvojitě zaslepených studiích kontrolovaných placebem nebo po uvedení přípravku na trh. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému						trombocytopenie
Poruchy imunitního systému						hypersenzitivita, anafylaktické reakce
Endokrinní poruchy						nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu
Poruchy metabolismu a výživy		snížený apetit, snížení tělesné hmotnosti	zvýšený apetit, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatrémie		hypokalémie
Psychiatrické poruchy		poruchy spánku, porušená koncentrace, neobvyklé sny, amnézie, úzkost, snížení libida, agitovanost, nervozita, apatie, stavy zmatenosti, abnormální orgasmus u žen	agresivita, depersonalizace, halucinace, mánie, euforie, zvýšení libida,			záchvaty paniky, bruxismus, neklid, sebevražedné myšlenky a chování ²

Poruchy nervového systému	ospalost, insomnie, bolest hlavy	migréna, třes, parestézie, závratě, poruchy pozornosti	synkopa	záchvat grand mal, dyskineze, poruchy chuti		křeče, serotoninový syndrom, extrapyramidové poruchy, akatizie, poruchy hybnosti
Poruchy oka	poruchy akomodace		mydriáza			poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus				
Srdeční poruchy	palpitace		bradykardie, tachykardie		supraventrikulární arytmie	prodloužení QT intervalu ¹ , ventrikulární arytmie včetně torsade de pointes
Cévní poruchy		hypotenze, hypertenze		krvácení		ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		zívání, rýma, sinusitida,	kašel			epistaxe
Gastrointestinální poruchy	nevolnost, sucho v ústech	průjem, zácpa, dyspepsie, zvracení, bolest břicha, flatulence, zvýšené slinění				gastrointestinální krvácení (včetně rektálního)
Poruchy jater a žlučových cest			zvýšené hodnoty jaterních enzymů	hepatitida		abnormální jaterní funkční testy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	zvýšená potivost	pruritus	kopřivka, alopecie, vyrážka, purpura, fotosenzitivní reakce			angioedém, ekchymóza a další kožní a slizniční krvácení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		myalgie, artralgie				
Poruchy ledvin a močových cest		poruchy močení, polyurie	retence moči			
Poruchy reprodukčního systému a prsu		impotence, selhání ejakulace, porucha	u žen: menoragie		galaktorea	ženy: metroragie, poporodní krvácení ³

		ejakulace, u žen: dysmenorea a anorgasmie				muži: priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	slabost	únava	malátnost, edémy	pyrexie		

Počet pacientů: citalopram / placebo = 1 346 / 545

¹ Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmií včetně torsade de pointes, především u žen s hypokalémií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu či jiným srdečním onemocněním (viz bod 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 a 5.1).

² Během užívání citalopramu nebo záhy po přerušení léčby byly hlášeny případy sebevražedných představ a sebevražedného chování (viz bod 4.4).

³ Tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6).

Příznaky z vysazení pozorované při přerušení léčby:

Přerušení léčby léčivými přípravky SSRI/SNRI (zejména náhlé přerušení) často vede ke vzniku příznaků z vysazení. Byly hlášeny závratě, smyslové poruchy (zahrnující parestezii a pocit elektrického šoku), poruchy spánku (zahrnující nespavost a živé sny), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emoční nestabilita, podrážděnost a poruchy vidění. Tyto příznaky jsou obvykle mírně až středně závažné a zpravidla samovolně vymizí; u některých pacientů však mohou být závažné a/nebo dlouhotrvající. Proto se při ukončení léčby citalopramem doporučuje postupné snižování dávek (viz bod 4.2 a 4.4).

Účinek skupiny

Epidemiologické studie - především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a výše - ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklická (TCA) antidepresiva. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Toxicita

Komplexní klinická data o předávkování citalopramem jsou omezená a mnoho případů bylo způsobeno současným předávkováním jinými přípravky/alkoholem. Případy fatálního zakončení při požití samotného citalopramu se vyskytly pouze ojediněle. U většiny fatálních případů zahrnovalo předávkování společné užití jiných přípravků.

Příznaky předávkování:

Při předávkování citalopramem byly zaznamenány následující symptomy: křeče, tachykardie, somnolence, prodloužení QT intervalu, kóma, zvracení, tremor, hypotenze, zástava srdce, nevolnost, serotoninový syndrom, agitovanost, bradykardie, závratě, raménkový blok, rozšíření QRS komplexu, hypertenze, mydriáza, torsade de pointes, stupor, pocení, cyanóza, hyperventilace a síňová a komorová arytmie.

Léčba předávkování:

Neexistuje specifické antidotum citalopramu. Léčba je symptomatická a podpůrná. Je třeba zvážit podání aktivního uhlí, osmotických laxativ (např. síran sodný) a výplach žaludku. Při poruše vědomí je nutné pacienta intubovat. Je nutno sledovat vitální ukazatele. U pacientů s městnavým srdečním selháním/bradykardií, u pacientů, kteří současně užívají léky, které prodlužují QT interval nebo u pacientů s narušeným metabolismem, např. s poruchou funkce jater, se v případě předávkování doporučuje monitorovat EKG.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, ATC kód: N06AB04.

Citalopram je bicyklický derivát isobenzofuranu, který není chemicky příbuzný s tricyklickými, tetracyklickými nebo jakýmkoliv jinými antidepresivy. Citalopram je racemická směs, v níž jeden z enantiomerů (S-forma) je farmakologicky aktivní.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamický účinek je spojován zvláště s potentní a selektivní inhibicí zpětného vychytávání serotoninu (5-HT).

Klinická účinnost a bezpečnost

Tolerance k inhibici zpětného vychytávání 5-HT se při dlouhodobém podávání citalopramu nedostavuje. Citalopram má zanedbatelné nebo žádné účinky na zpětné vychytávání noradrenalinu (NA), dopaminu (DA) a kyseliny gamaaminomáselné (GABA).

Citalopram nevykazuje žádnou nebo jen velmi malou afinitu k serotoninergním receptorům 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminergním receptorům D₁ a D₂, alfa₁, alfa₂ receptorům, beta-adrenoreceptorům, receptorům histaminu H₁ a cholinergním (muskarinovým) receptorům.

V dvojitě zaslepené placebem kontrolované EKG studii u zdravých dobrovolníků byla změna oproti počáteční hodnotě QTc (měřena s korekcí dle Fridericia) 7,5 (90% CI 5,9-9,1) ms při dávce 20 mg/den a 16,7 (90% CI 15,0-18,4) ms při dávce 60 mg/den (viz bod 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Citalopram je racemát, jehož S-enantiomeru se přisuzuje zodpovědnost za farmakodynamický efekt. Farmakokinetická data jsou založena na racemátu.

Absorpce

Absorpce je téměř kompletní a nezávislá na příjmu potravy. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo v průměru za čtyři hodiny (v rozsahu 1 až 6 h) po podání. Biologická dostupnost po perorálním podání je přibližně 80 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem (V_d) je přibližně 14 (12-17) l/kg. Vazba citalopramu a jeho hlavních metabolitů na plazmatické proteiny je přibližně 80%.

Biotransformace:

Citalopram je metabolizován na demetylcitalopram, didemetylcitalopram, citalopram-N-oxid a deaminovaný derivát kyseliny propionové. Významné metabolity citalopramu, demetylcitalopram a didemetylcitalopram jsou selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. Jejich účinek je slabší a jsou více neselektivní než citalopram. Nepředpokládá se, že se podílejí na antidepresivním účinku citalopramu.

Eliminace

Eliminační poločas ($T_{1/2\beta}$) je přibližně 36 hodin (v rozsahu 28 – 42 hodin), a systémová clearance citalopramu v plazmě (Cl_s) je přibližně 0,3 - 0,4 l/min. Citalopram je eliminován převážně játry (85 %) a zbytek (15 %) ledvinami. Z denní dávky citalopramu se 12 - 23 % vylučuje v nezměněné podobě močí. Metabolická clearance je přibližně 0,3 l/min a renální clearance je přibližně 0,05 - 0,08 l/min.

Kinetika je lineární. Ustáleného stavu plazmatických hladin je dosaženo přibližně za 1 - 2 týdny a mezi jednotlivci dochází až ke čtyřnásobným rozdílům. Vztah mezi plazmatickými koncentracemi citalopramu a terapeutickou odpovědí nebo vedlejšími účinky není jasný.

Starší pacienti (> 65 let)

U starších pacientů byly v souvislosti se sníženou rychlostí metabolismu zjištěny delší hodnoty plazmatického poločasu a nižší clearance. Systémová expozice (AUC) je o 50 % vyšší u starších pacientů ve srovnání s mladými zdravými dobrovolníky (viz bod 4.2).

Pacienti se sníženou funkcí jater

Citalopram je u pacientů se sníženou jaterní funkcí eliminován pomaleji. Oproti pacientům s normální jaterní funkcí je plazmatický poločas citalopramu při dané dávce přibližně dvakrát delší a plazmatické koncentrace v ustáleném stavu jsou přibližně dvojnásobné.

Pacienti se sníženou funkcí ledvin

U pacientů se sníženou funkcí ledvin (CL_{cr} 10 -53 ml/min) byl pozorován delší poločas a malý vzestup expozice citalopramem. Plazmatické koncentrace metabolitů dosud nebyly zkoumány, ale mohou být zvýšeny (viz bod 4.2).

Polymorfismus

U pomalých metabolizátorů CYP2C19 byly pozorovány dvojnásobné plazmatické koncentrace escitalopramu ve srovnání s rychlými metabolizátory. U pomalých metabolizátorů CYP2D6 nebyly pozorovány žádné závažné změny v expozici (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Po opakovaném podání u potkanů byla na několika orgánech zaznamenána fosfolipidóza. Tato reverzibilní reakce je známa tím, že je způsobena několika lipofilními aminy a nebyla spojována s žádnými morfologickými ani funkčními účinky. Její klinická závažnost nebyla dosud objasněna. Studie embryotoxicity u potkanů prokázaly anomálie skeletu po podávání vysokých, toxických dávek samicím. Tyto účinky mohou souviset s farmakologickým účinkem citalopramu nebo mohou být nepřímým důsledkem mateřské toxicity. Peri- a postnatální studie prokázaly nižší přežití potomků během doby kojení. Potenciální riziko pro člověka není známo.

Studie na zvířatech prokázaly, že citalopram způsobuje snížení indexu fertility a těhotenského indexu, snížení počtu implantací a abnormality spermií při hladinách vyšších, než jaké odpovídají expozici u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Kukuřičný škrob
monohydrát laktosy
kopovidon
mikrokrytalická celulóza
sodná sůl kroskarmelosy
magnesium-stearát.

Potahová vrstva:

Hypromelosa
makrogol
oxid titaničitý (E 171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr: 4 roky
Lahvička: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC-Al blistr

28 tablet (2 x 14 tablet) a 98 tablet (7 x 14 tablet).

HDPE lahvička:

Citalopram Orion 10 mg: 30, 100 a 1 000 tablet
Citalopram Orion 20 mg: 30, 56, 100, 250 a 1 000 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Citalopram Orion 10 mg: 30/003/07-C

Citalopram Orion 20 mg: 30/004/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 1. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 3. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 2. 2021