

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PRAM 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje citaloprami hydrobromidum 24,99 mg, což odpovídá citalopramum 20 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé kulaté bikonvexní tablety s půlicí rýhou na obou stranách o průměru 8 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba deprese, prevence relapsu a rekurence onemocnění.

Léčba panické poruchy s agorafobií nebo bez ní.

Léčba obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Léčba deprese

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

Léčba panické poruchy

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 možné zvýšit dávku až na maximální denní dávku 40 mg.

Léčba obsedantně-kompulzivní poruchy

Doporučená úvodní dávka je 20 mg citalopramu denně.

V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné zvýšit dávku až na maximální denní dávku 40 mg.

Starší pacienti (nad 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

Pram by neměl být používán k terapii dětí a dospívajících do 18 let (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

Informace o léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Porucha funkce jater

Pro pacienty s lehkou až středně těžkou 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 s těžkou poruchou funkce jater se doporučuje opatrnost a pečlivá titrace dávky (viz bod 5.2).

Pomalí metabolizátoři cytochromu 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 terapie

Antidepresivní účinek obvykle nastupuje po 2-4 týdnech léčby. Léčba antidepresivy je symptomatická a musí probíhat přiměřeně dlouhou dobu, obvykle 6 měsíců po ústupu příznaků, aby se předešlo relapsu. U pacientů s rekurentní depresivní (unipolární) poruchou může být zapotřebí udržovací terapie po dobu několika let z důvodu prevence dalších epizod.

Nástup účinku při léčbě obsedantně-kompulzivní poruchy nastává po 2-4 týdnech a při pokračování léčby dochází k dalšímu zlepšení.

Při ukončování léčby se doporučuje snižovat dávku postupně po dobu několika týdnů.

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby SSRI

Je třeba se vyvarovat náhlého vysazení přípravku. Při ukončování léčby citalopramem by měla být dávka postupně snižována během nejméně 1-2 týdnů, aby se snížilo riziko příznaků z vysazení (viz bod 4.4 a 4.8). Pokud se během snižování dávky nebo po ukončení léčby příznaky z vysazení vyskytnou, je třeba zvážit návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, které by ale mělo probíhat mnohem pomaleji.

Způsob podání

Perorální podání.

Potahované tablety se užívají jednou denně, polykají se celé a zapijí se sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné užívání s IMAO (inhibitory monoaminoxidázy). Některé případy vykazovaly příznaky serotoninového syndromu.
- Citalopram se nesmí podávat pacientům, kteří užívají inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) včetně selegilinu v dávce vyšší než 10 mg/den.
- Citalopram se nesmí podávat po dobu 14 dnů po vysazení ireverzibilního inhibitoru monoaminoxidázy nebo po určenou dobu po vysazení reverzibilního inhibitoru monoaminoxidázy (RIMA); tato doba je specifikována v souhrnu údajů k reverzibilnímu inhibitoru monoaminoxidázy. Inhibitory monoaminoxidázy nesmí být nasazeny po dobu sedmi dnů po přerušení léčby citalopramem (viz také bod 4.5).
- Citalopram je kontraindikován v kombinaci s linezolidem, pokud není k dispozici vybavení k pečlivému sledování a monitorování krevního tlaku (viz bod 4.5).
- Citalopram je kontraindikován u pacientů se známým 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).
- Současná léčba s pimozidem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba starších pacientů a pacientů se sníženou funkcí ledvin a jater viz bod 4.2.

Pediatrická populace

Antidepresiva by neměla být používána k terapii dětí a dospívajících do 18 let. 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, kteří dostávali placebo. Nicméně jestliže je rozhodnutí o léčbě založeno na klinické potřebě, pak by pacient měl být pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

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 paradoxního anxiogenního účinku se doporučuje léčbu zahájit nižší úvodní dávkou (viz bod 4.2).

Hyponatremie

Při léčbě SSRI byla vzácně pozorována hyponatremie, pravděpodobně v důsledku nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (syndrom SIADH). Po přerušení léčby obvykle došlo k úpravě stavu. Riziko je pravděpodobně vyšší u starších žen.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou). Toto riziko přetrvává, dokud není dosaženo významné remise. Jelikož se zlepšení stavu nemusí projevit během několika prvních nebo i více týdnů léčby, měli by být pacienti během tohoto období pečlivě monitorováni. Je obecnou klinickou zkušeností, že se riziko sebevraždy může zvýšit v časných stádiích zotavování.

Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je citalopram předepisován, mohou být spojena se zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou tato onemocnění probíhat společně s depresivní poruchou. Proto by měla při léčbě pacientů s depresivními poruchami platit stejná bezpečnostní opatření, jako při léčbě jiných psychiatrických poruch.

Pacienti, kteří mají v anamnéze výskyt příhod souvisejících se sebevraždou, nebo kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před začátkem léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a měli by být během léčby pečlivě monitorováni.

Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných u 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.

Akatizie/psychomotorický neklid

Léčba SSRI/SNRI může být doprovázena rozvojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo úzkostným neklidem, potřebou stále se pohybovat, často spojenými s neschopností sedět či stát. Pravděpodobnost výskytu těchto projevů je nejvyšší během prvních několika týdnů léčby. U pacientů, u kterých se rozvinuly příznaky, může být zvýšení dávky škodlivé.

Mánie

U pacientů s anamnézou bipolární afektivní poruchy může dojít k přesmyku do manické fáze. Pokud pacient přejde do manické fáze, citalopram musí být vysazen.

Epileptické záchvaty

Vznik záchvatů je potenciálním rizikem při podávání antidepresiv.

Pokud u pacienta dojde ke vzniku záchvatů, musí být léčba citalopramem přerušena. Citalopram se nemá podávat pacientům s nestabilní epilepsií a pacienti s léčebně zvládanou epilepsií musí být pečlivě sledováni. Pokud se četnost záchvatů zvýší, musí být citalopram vysazen.

Diabetes

U pacientů s diabetes mellitus může léčba přípravkem z řady SSRI narušit glykemickou kontrolu. Může být nutná úprava dávkování inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik.

Serotoninový syndrom

V ojedinělých případech byl u pacientů užívajících SSRI hlášen serotoninový syndrom. Vznik tohoto stavu může indikovat kombinace příznaků, jako je agitovanost, třes, myoklonus a hypertermie. Léčba citalopramem musí být okamžitě přerušena a musí být zahájena symptomatická léčba.

Serotonergní látky

Citalopram se nemá souběžně užívat s léčivými přípravky se serotonergními účinky, jako je sumatriptan nebo jiné triptany, tramadol, buprenorfin, oxitriptan a tryptofan.

Krvácení

Při užívání SSRI byla hlášena prodloužená doba krvácení a/nebo poruchy krvácení, včetně ekchymózy, gynekologického krvácení, krvácení do gastrointestinálního traktu a jiných kožních nebo slizničních krvácení (viz bod 4.8). Při podávání SSRI pacientům je nutná opatrnost zejména při souběžném podávání léčivých látek, které ovlivňují funkci trombocytů nebo jiných léčivých látek zvyšujících 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).

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

Klinické zkušenosti se současnou léčbou antidepresivy typu SSRI a ECT jsou omezené, je tedy zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Třezalka tečkovaná

Současné užívání antidepresiv typu SSRI a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může zvýšit riziko výskytu nežádoucích účinků. Proto se nemá citalopram a přípravky z třezalky tečkované užívat souběžně (viz bod 4.5).

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

Příznaky z vysazení se běžně vyskytují při ukončování léčby, obzvláště pokud je přerušeno náhlé (viz bod 4.8). V klinických studiích prevence rekurence se vyskytovaly nežádoucí účinky po ukončení léčby citalopramem u 40 % pacientů a u 20 % pacientů, kteří v léčbě citalopramem pokračovali.

Riziko výskytu příznaků z vysazení může záviset na několika faktorech zahrnujících délku léčby, dávkování během léčby a rychlost snižování dávky. Nejčastěji se vyskytly závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo anxieta, nauzea a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, diareja, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a zrakové poruchy. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až středně těžké, ale u některých pacientů může být jejich intenzita vysoká.

Příznaky se obvykle objevují během prvních dnů po ukončení léčby, ale velmi zřídka se vyskytly u pacientů, kteří zapomněli užít předepsanou dávku.

Příznaky obvykle spontánně odezní během dvou týdnů, ale u některých pacientů mohou přetrvávat po delší dobu (2-3 měsíce nebo déle). Proto se doporučuje při ukončování léčby vysazovat citalopram postupným snižováním dávky během několika týdnů nebo měsíců dle individuální potřeby pacienta (viz Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby SSRI, bod 4.2).

Psychóza

Léčba psychotických pacientů s depresí může zesílit psychotické symptomy.

Prodloužení QT intervalu

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 hypokalemií 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 infarktem myokardu nebo nekompenzovaným srdečním selháním.

Poruchy elektrolytové rovnováhy jako je hypokalemie nebo hypomagnezemie zvyšují riziko maligních arytmií a měly by být upraveny před zahájením léčby citalopramem.

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

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

Glaukom s uzavřeným úhlem

SSRI včetně citalopramu mohou mít vliv na velikost pupily s následnou mydriázou. Tento mydriatický účinek může zúžit úhel oka a tím způsobit zvýšení nitroočního tlaku a vznik glaukomu s uzavřeným úhlem, zejména u pacientů s predispozicemi. Citalopram se proto musí užívat s opatrností u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem nebo s glaukomem v anamnéze.

Sexuální dysfunkce

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (norepinefrinu) (SNRI) mohou způsobit příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy dlouhodobé sexuální dysfunkce, kdy příznaky přetrvávaly i po přerušení léčby SSRI/SNRI.

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, buspironu nebo buprenorfinu.

Kontraindikované kombinace

Inhibitory MAO

Důsledkem souběžného podávání citalopramu a inhibitorů MAO může být vznik závažných nežádoucích účinků, včetně serotoninového syndromu (viz bod 4.3).

Byly hlášeny závažné reakce, někdy s fatálním zakončením, při současném užívání SSRI a inhibitoru monoaminoxidázy (IMAO), včetně ireverzibilního MAO inhibitoru selegilinu, reverzibilních MAO inhibitorů linezolidu a moklobemidu, a to i v případě nedávného ukončení léčby SSRI a zahájením léčby přípravkem ze skupiny IMAO.

Vyskytly se případy svými příznaky podobné serotoninovému syndromu. Symptomy interakce léčivé látky s IMAO zahrnují: agitovanost, tremor, myoklonus a hypertermii.

Prodloužení QT intervalu

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

Pimozid

Současné podání jednotlivé dávky 2 mg pimozidu pacientům léčeným racemickým citalopramem 40 mg/den po dobu 11 dní vyvolalo zvýšení AUC a C_{max} pimozidu, avšak nerovnoměrně v celé studii. Současné podání pimozidu a citalopramu vyvolalo prodloužení QT intervalu přibližně o 10 ms. Způsobená interakce byla zaznamenána už při nízkých dávkách pimozidu, proto je současné podávání citalopramu a pimozidu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Kombinace vyžadující zvláštní pozornost

Selegilin (selektivní MAO-B inhibitor)

Farmakokineticko/farmakodynamická interakční studie současného podávání citalopramu (20 mg denně) a selegilinu (10 mg denně) (selektivní inhibitor MAO-B) neprokázala klinicky významné

interakce. Souběžné užívání citalopramu a selegilinu (v dávkách nad 10 mg denně) je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Serotonergně působící přípravky

Lithium a tryptofan

V klinických studiích, ve kterých byl citalopram podáván současně s lithiem, nebyly zjištěny žádné farmakodynamické interakce. Při podání SSRI v kombinaci s lithiem nebo tryptofanem však byly hlášeny zesílené účinky. Při podávání citalopramu s těmito přípravky je proto třeba zvýšené opatrnosti. Hladina lithia má být kontrolována jako obvykle.

Souběžné podávání serotonergních léčivých přípravků (např. tramadol, sumatriptan) může vést ke zvýšení účinků spojených s 5-HT. Dokud nebudou známy další informace, nedoporučuje se souběžné podávání citalopramu a 5-HT agonistů, jako je sumatriptan a jiné triptany (viz bod 4.4).

Třezalka tečkovaná

Mezi přípravky ze skupiny SSRI a rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou nastat dynamické interakce, které mohou zvýšit výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.4). Farmakokinetické interakce nebyly studovány.

Krvácení

Opatrnost je nutná u pacientů souběžně léčených perorálními antikoagulancii a přípravky ovlivňujícími funkci trombocytů, jako jsou například nesteroidní antirevmatika (NSAID), kyselina acetylsalicylová, dipyridamol a tiklopidin či jiné přípravky zvyšující riziko krvácení (například atypická antipsychotika) (viz bod 4.4).

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

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

Alkohol

Nebyly prokázány žádné farmakodynamické ani farmakokinetické interakce mezi citalopramem a alkoholem. Požívání alkoholu při léčbě citalopramem se však nedoporučuje.

Léčivé přípravky indukující hypokalemii/hypomagnesemii

Při souběžném používání léčivých přípravků indukujících hypokalemii/hypomagnesemii se doporučuje opatrnost, protože tyto podmínky mohou zvýšit riziko maligních arytmií (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky snižující práh pro vznik záchvatů

SSRI mohou snižovat práh pro vznik záchvatů. Při současném užívání citalopramu s léčivými přípravky, které také mohou snižovat práh pro vznik záchvatů např. tricyklická antidepresiva, SSRI, neuroleptika (fenothiaziny, thioxanteny, butyrofenony); meflochin, bupropion a tramadol, je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Desipramin, imipramin

Ve farmakokinetické studii nebyl prokázán účinek na hladiny citalopramu nebo imipraminu, ačkoli hladina desipraminu, primárního metabolitu imipraminu, byla zvýšena. Při současném podávání desipraminu a citalopramu bylo zaznamenáno zvýšení plazmatické koncentrace desipraminu. Může být potřebné snížení dávky desipraminu.

Farmakokinetické interakce

Metabolismus citalopramu na demethylcitalopram je zprostředkován izoenzymy cytochromového systému P450, a to CYP2C19 (přibližně 38%), CYP3A4 (přibližně 31%) a CYP2D6 (přibližně 31%). Skutečnost, že je citalopram metabolizován více než jedním izoenzymem, znamená nižší pravděpodobnost inhibice jeho biotransformace, protože inhibice jednoho enzymu může být kompenzována aktivitou enzymu jiného. Při současném podávání citalopramu s jinými léčivými přípravky v klinické praxi je proto velmi nízká pravděpodobnost farmakokinetických interakcí.

Jídlo

Nebylo zjištěno, že by absorpce a jiné farmakokinetické vlastnosti citalopramu byly ovlivněny jídlem.

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku citalopramu

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

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

Cimetidin

Cimetidin, známý enzymový inhibitor, způsobil nepatrný vzestup hladiny citalopramu v ustáleném stavu. Při podávání citalopramu v kombinaci s cimetidinem se proto doporučuje opatrnost. Při současném podávání escitalopramu (aktivního enantiomeru citalopramu) s omeprazolem v dávce 30 mg jednou denně (omeprazol je inhibitor CYP2C19) došlo ke střednímu (přibližně 50%) nárůstu plazmatických koncentrací escitalopramu. Proto je třeba opatrnosti při souběžném užívání s inhibitory CYP2C19 (např. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) nebo s cimetidinem. Na základě monitorování nežádoucích účinků při souběžné léčbě může být nutné snížit dávku citalopramu (viz bod 4.4).

Metoprolol

Opatrnost se doporučuje, pokud je citalopram podáván současně s léčivými přípravky, které jsou metabolizované převážně tímto enzymem a mají úzký terapeutický index, například flekainid, propafenon a metoprolol (pokud je použit při srdečním selhání), nebo některými léčivými přípravky působícími na CNS, které jsou metabolizované převážně CYP2D6 (například antidepresiva jako desipramin, klomipramin a nortriptylin nebo antipsychotika jako risperidon, thioridazin a haloperidol). Může být nutná úprava dávky. Souběžné podávání s metoprololem vedlo k dvojnásobnému zvýšení plazmatických hladin metoprololu, ale nepůsobilo statisticky významné zvýšení účinku metoprololu na krevní tlak a srdeční rytmus.

Vliv citalopramu na jiné léčivé přípravky

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

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.

Levomepromazin, digoxin, karbamazepin

Žádné změny, nebo jen velmi malé změny bez klinického významu byly pozorovány, pokud byl citalopram podáván společně se substráty CYP1A2 (klozapin a theofylin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramin a mefenytol), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin, risperidon) a CYP3A4 (warfarin, karbamazepin (a jeho metabolit karbamazepin epoxid) a triazolam).

Žádné farmakokinetické interakce nebyly pozorovány mezi citalopramem a levomepromazinem, nebo digoxinem (což naznačuje, že citalopram neindukuje ani neinhibuje P-glykoprotein).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Publikované údaje o těhotných ženách nenaznačují žádnou malformační fetoneonatalní toxicitu. Avšak citalopram se nemá během těhotenství užívat, pokud to není nezbytně nutné a pouze po pečlivém zvážení poměru rizika a prospěšnosti.

Novorozenci matek, které užívaly citalopram do pozdních stadií těhotenství a zejména ve třetím trimestru, by měli být sledováni. Je nutné se vyvarovat náhlému ukončení léčby během těhotenství.

U novorozenců, jejichž matky užívaly SSRI/SNRI do pozdních stadií těhotenství, se mohou vyskytnout následující příznaky: respirační nedostatečnost, cyanóza, apnoe, záchvaty, nestabilní tělesná teplota, obtíže s příjmem potravy, zvracení, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, neklid, podrážděnost, letargie, soustavný pláč, somnolence a obtíže se spánkem. Tyto symptomy mohou být způsobeny serotonergními účinky nebo se jedná o příznaky z vysazení. Ve většině případů se tyto komplikace vyskytnou okamžitě nebo brzy (do 24 hodin) po porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stadiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Zjištěné riziko je přibližně 5 případů na 1000 těhotenství. V běžné populaci se objevují 1 až 2 případy PPHN na 1000 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 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. 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 mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Psychoaktivní léčivé přípravky mohou omezit schopnost úsudku a schopnost reagovat na nebezpečí. Pacienti musí být o těchto účincích informováni a musí být varováni, že jejich schopnost řídit a obsluhovat stroje může být ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované při léčbě citalopramem jsou obvykle mírné a vyskytují se pouze přechodně. Nejčastěji se projevují během prvního či druhého týdne léčby a obvykle postupně slábnou. Nežádoucí účinky jsou popsány dle MedDRA klasifikace dle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu.

Pro následující nežádoucí účinky byla nalezena souvislost s podanou dávkou: zvýšené pocení, sucho v ústech, insomnie, somnolence, diareta, nauzea a únava.

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

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Trombocytopenie

Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivita, anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Není známo	Nepřiměřená sekrece ADH
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu, snížení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Zvýšená chuť k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti
	Vzácné	Hyponatremie
	Není známo	Hypokalemie
Psychiatrické poruchy	Časté	Agitovanost, pokles libida, anxieta, nervozita, stavy zmatenosti, abnormální orgasmus u žen, abnormální sny
	Méně časté	Agresivita, depersonalizace, halucinace, mánie
	Není známo	Záchvaty paniky, bruxismus, neklid, sebevražedné myšlenky, sebevražedné chování ¹
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Somnolence, insomnie, bolest hlavy
	Časté	Tremor, parestezie, <u>závratě, porucha pozornosti</u>
	Méně časté	Synkopa
	Vzácné	Záchvat grand mal, dyskineze, porucha chuti
	Není známo	Křeče, serotoninový syndrom, extrapyramidové poruchy, akatizie, porucha hybnosti
Poruchy oka	Méně časté	Mydriáza
	Není známo	Zrakové poruchy
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Tinitus

Srdeční poruchy	Méně časté	Bradykardie, tachykardie
	Není známo	Prodloužení QT intervalu na EKG, ventrikulární arytmie včetně torsade de pointes
Cévní poruchy	Vzácné	Krvácení
	Není známo	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Zívání
	Není známo	Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Sucho v ústech, nauzea
	Časté	Diarea, zvracení, zácpa
	Není známo	Gastrointestinální krvácení (včetně krvácení z rekta)
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Hepatitida
	Není známo	Abnormální jaterní testy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Zvýšené pocení
	Časté	Pruritus
	Méně časté	Urtika, alopecie, vyrážka, purpura, fotosenzitivní reakce
	Není známo	Ekchymóza, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Myalgie, artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Impotence, porucha ejakulace, selhání ejakulace
	Méně časté	Ženy: Menoragie
	Není známo	Ženy: Metroragie, poporodní krvácení ²⁾ Muži: priapismus, galaktorea

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
	Méně časté	Edém
	Vzácné	Pyrexie

- 1) Případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování byly hlášeny během léčby citalopramem nebo brzy po ukončení léčby (viz bod 4.4).
- 2) Tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6).

Fraktury kostí

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.

Prodloužení QT intervalu

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

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby SSRI

Ukončení léčby citalopramem (obzvláště náhlé) vede často k výskytu příznaků z vysazení. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie), poruchy spánku (včetně insomnie a intenzivních snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, diareja, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a zrakové poruchy se vyskytly nejčastěji. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až střední intenzity a spontánně odezní. U některých pacientů ale mohou být závažnější a/nebo trvat delší dobu. Není-li již léčba citalopramem dále nutná, doporučuje se její ukončení postupným snižováním dávky (viz body 4.2 a 4.4).

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 klinické údaje o předávkování citalopramem jsou omezené a mnoho případů bylo způsobeno současným předávkováním jinými přípravky/alkoholem. Případy fatálního zakončení při požití samotného citalopramu se ojediněle vyskytly, nicméně u většiny fatálních případů zahrnovalo předávkování společné užití jiných přípravků.

Symptomy

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

Léčba při předávkování

Není k dispozici specifické antidotum. Léčba má být symptomatická a podpůrná. Doporučuje se zvážet podání aktivního uhlí a osmotického projímadla (jako je síran sodný) a provedení výplachu

žaludku. Při poruše vědomí musí být pacient intubován. Musí být monitorovány vitální funkce a EKG.

U pacientů s městnavým srdečním selháním/bradykardií, u pacientů, kteří současně užívají přípravky, 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: Antidepressivum, selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu.

ATC kód: N06AB04

Mechanismus účinku

Biochemické a behaviorální studie prokázaly, že citalopram je silný inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (5-HT). Tolerance k inhibici zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) se nevyvíjí ani při dlouhodobé léčbě citalopramem.

Citalopram je velmi účinný selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), s žádným nebo minimálním účinkem na zpětné vychytávání noradrenalinu (NA), dopaminu (DA) a kyseliny gama-aminomáselné (GABA).

Citalopram nemá žádnou nebo má jen nízkou afinitu k řadě receptorů včetně 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminových D₁, D₂, adrenergických α_1 , α_2 , β , histaminových H₁, cholinergních muskarinových, benzodiazepinových a opioidních receptorů.

Hlavní metabolity citalopramu jsou též SSRI, i když s nižším účinkem a selektivitou než citalopram. Přesto jsou metabolity selektivnější než mnohé novější SSRI. Metabolity citalopramu se nepodílí na celkovém antidepressivním účinku.

Farmakodynamické účinky

Potlačení nástupu REM fáze spánku se považuje za prediktor antidepressivní aktivity. Podobně jako tricyklická antidepressiva, ostatní SSRI a inhibitory MAO, citalopram tuto dobu zkracuje a zvyšuje podíl hlubokého spánku s pomalými vlnami.

Ačkoli se citalopram neváže na opioidní receptory, potencuje antinociceptivní účinek běžných opioidních analgetik.

Při klinickém užití citalopram nenarušuje kognitivní (intelektové) funkce ani psychomotorické schopnosti, nemá žádné nebo jen minimální sedativní účinky ani v kombinaci s alkoholem.

Citalopram neovlivňoval vylučování slin při podání jednotlivé dávky dobrovolníkům a v žádné z klinických studií u zdravých dobrovolníků signifikantně neovlivnil kardiovaskulární parametry. Citalopram nemá žádný vliv na hladiny růstového hormonu v séru. Citalopram podobně jako ostatní SSRI může zvýšit plazmatickou hladinu prolaktinu jako sekundární účinek stimulačního působení serotoninu, avšak bez klinické významnosti.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce je téměř úplná a nezávislá na příjmu potravy (T_{max} = 3 hodiny). Biologická dostupnost je přibližně 80%.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem citalopramu (V_d)[®] je přibližně 12-17 l/kg. Citalopram a jeho hlavní

metabolity se váží z méně než 80 % na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Citalopram se metabolizuje na účinný demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxid a neúčinný deaminovaný derivát kyseliny propionové. Všechny účinné metabolity jsou také SSRI, i když slaběji působící v porovnání s citalopramem. Hlavní podíl v plazmě představuje nezměněný citalopram. Koncentrace demethylcitalopramu dosahuje obvykle 30-50 % koncentrace citalopramu, didemethylcitalopramu 5-10 %. Biotransformace citalopramu na demethylcitalopram je zprostředkována subsystémem CYP2C19 (asi 38 %), CYP3A4 (asi 31 %) a CYP2D6 (asi 31 %).

Eliminace

Eliminační poločas ($T_{1/2\beta}$) je přibližně 1,5 dne; systémová plazmatická clearance Cl_s leží v rozmezí 0,3-0,4 l/min; perorální plazmatická clearance Cl_{oral} =0,4 l/min.

Citalopram se vyloučí z 85 % játry, zbylých 15 % ledvinami. 12-23 % denní dávky se vyloučí močí jako nezměněný citalopram. Hepatální (reziduální) clearance je přibližně 0,3 l/min, renální clearance v rozmezí 0,05 – 0,08 l/min.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika je lineární. Ustáleného stavu plazmatické hladiny je dosaženo během 1-2 týdnů. Při podávání denní dávky 40 mg dosahuje plazmatická hladina průměrné hodnoty 300 nmol/l (165-405 nmol/l).

Starší pacienti (> 65 let)

U starších pacientů byl zjištěn delší biologický poločas (1,5-3,75 dne) a nižší hodnoty clearance (0,08-0,3 l/min) vlivem pomalejšího metabolismu. Hodnoty dosažené v ustáleném stavu jsou u starších pacientů zhruba dvojnásobné v porovnání s hodnotami u mladších pacientů léčených stejnou dávkou.

Porucha funkce jater

Citalopram se vylučuje pomaleji u pacientů se sníženou funkcí jater. Biologický poločas a ustálený stav plazmatické hladiny citalopramu je přibližně dvojnásobný v porovnání s pacienty s normální funkcí jater při podání stejné dávky.

Porucha funkce ledvin

Citalopram se eliminuje mnohem pomaleji u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin, bez významného vlivu na farmakokinetiku citalopramu. Zatím chybí zkušenosti s léčbou pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Polymorfismus

In vivo provedené výzkumy prokázaly, že metabolismus citalopramu podléhá klinicky nevýznamnému polymorfismu oxidace sparteinu/debrisočinu (CYP2D6). Jako prevence pro pomalé metabolizátory enzymového systému CYP2C19 by měla být zvážena úvodní dávka 10 mg denně (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Citalopram má nízkou akutní toxicitu.

Chronická toxicita

Ve studiích chronické toxicity nebyly zaznamenány nálezy, které by měly vliv na terapeutické užití citalopramu.

Reprodukční toxicita

Údaje získané v reprodukčních studiích (část I., II. a III.) nesvědčí pro nutnost zvláštních opatření při léčbě žen ve fertilním věku citalopramem.

Citalopram se vylučuje do mateřského mléka v nízkých koncentracích.

Ve studiích embryotoxicity u laboratorních potkanů se vyskytly kostní anomálie v oblasti páteře a žeber při dávce 56 mg/kg/den způsobené mateřskou toxicitou. Plazmatická hladina u březích samic byla 2-3x vyšší než je plazmatická hladina u člověka. U potkanů neměl citalopram žádný vliv na plodnost, graviditu a postnatální vývoj, vyjma nižší porodní hmotnosti mláďat. Citalopram a jeho

metabolity dosáhly fetálních koncentrací, které byly 10-15x vyšší než plazmatická hladina zjištěná u samic. Zkušenosti s užitím v klinické praxi u těhotných a kojících žen jsou omezené.

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 člověka.

Mutagenita a kancerogenita

Citalopram nepůsobí mutagenně ani kancerogenně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Manitol, mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, hypromelóza, oxid titaničitý, makrogol 6000.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Transparentní PVC/ PVDC/ Al blistr, krabička

Velikost balení: 14, 28, 98 a 100 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502, Lannach, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

30/109/04-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 4. 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 12. 2010

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

29. 11. 2021