

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Citalec 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje citaloprami hydrobromidum 24,98 mg, což odpovídá citalopramum 20,00 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Citalec 20 mg potahované tablety: Jedna 20mg potahovaná tableta obsahuje 78,52 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Citalec 20 mg potahované tablety: kulaté, bílé až téměř bílé, bikonvexní, potahované tablety s půlicí rýhou, o průměru 8 mm, výška 3,0-3,4 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba

- depresivního onemocnění nebo preventivně proti potenciálnímu opětovnému zhoršení zdravotního stavu či recidivám.
- panické poruchy s agorafobií nebo bez ní.
- obsedantně-kompulzivní poruchy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Léčba deprese

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

Antidepresivní účinek se většinou dostaví po 2-4 týdnech léčby. Léčba antidepresivy je symptomatická a musí pokračovat dlouhodobě. Obvykle nutná délka léčby k zajištění odpovídající prevence relapsu je 6 měsíců, případně i déle. U pacientů s periodickou (rekurentní) depresivní poruchou je potřebná udržovací léčba po dobu několika let k prevenci dalších fází onemocnění.

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 možno dávku zvýšit až na maximální denní dávku 40 mg. Maximálního účinku citalopramu v léčbě panické poruchy se dosáhne po 3 měsících léčby. Dosažený účinek setrvává během udržovací léčby.

Léčba obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD)

Doporučená počáteční dávka je 20 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné zvýšit dávku až na maximální denní dávku 40 mg.

Při léčbě OCD dochází k nástupu účinku po 2-4 týdnech léčby a pokračování v léčbě vede k dalšímu zlepšení.

Pediatrická populace

Podávání se nedoporučuje, neboť u populace této věkové skupiny není bezpečnost a účinnost přípravku ověřena (viz bod 4.4).

Starší pacienti (nad 65 let věku)

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.

Porucha funkce ledvin

Citalopram mohou užívat nemocní s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin v obvyklých dávkách. Nejsou k dispozici informace o léčbě citalopramem u pacientů s vážnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu do 20 ml/min, viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Pro pacienty s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je úvodní doporučená denní dávka 10 mg po dobu prvních 2 týdnů léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné dávku zvýšit až na maximální denní dávku 20 mg. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater je doporučena 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 2 týdnů léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné dávku zvýšit až na maximální denní dávku 20 mg (viz bod 5.2).

Symptomy z vysazení po ukončení léčby

Léčba by se neměla ukončovat náhle. Pokud se ukončuje léčba citalopramem, dávkování by mělo být postupně snižováno nejméně v průběhu 1-2 týdnů, aby se zamezilo riziku výskytu symptomů z vysazení (viz bod 4.4 a 4.8). Pokud se ve spojitosti se snížením dávky nebo z důvodu ukončování léčby objeví nesnesitelné symptomy, je doporučeno vrátit se zpět k původnímu dávkování. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, ale mnohem pomaleji.

Způsob podání

Přípravek Citalec se užívá perorálně jednou denně kdykoliv v průběhu dne společně s jídlem nebo též nalačno. Tablety se zapíjejí dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

IMAO (inhibitory monoaminoxidázy)

Některé prezentované případy se podobaly serotoninovému syndromu.

Citalopram se nesmí podávat pacientům léčeným inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), a to včetně selegilinu, v dávkách vyšších než 10 mg denně.

Citalopram by neměl být podáván po dobu 14 dní od vysazení ireverzibilního IMAO nebo po stanovenou dobu po vysazení reverzibilního IMAO (RIMA), jak je uvedeno v doporučení pro předepisování příslušného RIMA.

IMAO by neměly být nasazeny po dobu 7 dní od vysazení citalopramu (viz bod 4.5).

Je zapotřebí dodržet nejméně 1denní přestávku mezi ukončením užívání moklobemidu a zahájením léčby citalopramem (viz bod 4.5).

Citalopram je kontraindikován v kombinaci s linezolidem, není-li možnost pozorování 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

Léčba starších pacientů a pacientů se sníženou funkcí ledvin a jater viz bod 4.2. Pediatrická populace Antidepresiva by neměla být použita 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 antidepresivem v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, 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

Někteří pacienti s panickou poruchou mohou pozorovat zvýšení panických symptomů na počátku léčby antidepresivem. Tato paradoxní reakce obvykle odezní v průběhu prvních 2 týdnů léčby.

Aby se snížila pravděpodobnost vzniku paradoxní úzkosti, je doporučeno podání nízké počáteční dávky (viz bod 4.2).

Hyponatremie

Hyponatremie byla pozorována jako vzácný nežádoucí účinek při užívání SSRI, pravděpodobně v důsledku nepřiměřeného vylučování antidiuretického hormonu (ADH), a po přerušení léčby obvykle dojde k úpravě. Ve vysokém riziku jsou zejména starší ženy.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je Citalopram předepisován, mohou být doprovázeny zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc se mohou tyto stavy vyskytovat současně s depresivní epizodou. Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná opatření, jako při léčbě pacientů s depresivní epizodou.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby 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 antidepresivem. 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

Užívání SSRI/SNRI je spojováno s rozvojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou pohybu, často spojenou s neschopností zůstat v klidu sedět či stát. Pravděpodobnost výskytu je nejvyšší během prvních několika týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může být zvýšení dávky škodlivé.

Mánie

U pacientů s bipolární poruchou může nastat přesmyk do manické fáze. Jestliže se u pacientů rozvine manická fáze, citalopram musí být vysazen.

Záchvaty

Záchvaty jsou potencionálním rizikem při léčbě antidepressivy. Jestliže se u pacienta objeví záchvaty, léčba citalopramem by měla být ukončena. Pacienti s nestabilní epilepsií by se měli vyhnout léčbě citalopramem a pacienti s kontrolovanou epilepsií by měli být pečlivě sledováni. Jestliže dojde ke zvýšení frekvence záchvatů, léčba citalopramem by měla být přerušena.

Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba SSRI narušit kontrolu glykémie a může nastat potřeba úpravy dávkování insulinu a/nebo perorálních antidiabetik.

Serotoninový syndrom

Ve vzácných případech byl u pacientů užívajících SSRI hlášen serotoninový syndrom, potenciálně život ohrožující stav (viz bod 4.5). Na rozvoj tohoto stavu může ukazovat kombinace symptomů jako jsou změny duševního stavu, autonomní nestabilita, agitovanost, neuromuskulární abnormality (např.: tremor, myoklonus), gastrointestinální symptomy a hypertermie.

V takovém případě je nutné léčbu citalopramem ihned ukončit, nebo snížit dávku a zahájit symptomatickou léčbu.

Serotoninergní léky

Citalopram nemá být užíván současně s léky se serotoninergními účinky, jako jsou sumatriptan nebo jiné triptany, tramadol, buprenorfin, oxitriptan a tryptofan.

Krvácení

Při léčbě SSRI byly popsány případy prodloužené doby krvácení nebo krvácivých poruch, jako jsou ekchymózy, gynekologická krvácení, gastrointestinální krvácení a jiná kožní nebo slizniční krvácení (viz bod 4.8). SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8).

U pacientů léčených SSRI se doporučuje opatrnost, zejména při užívání těchto přípravků společně s léčivými látkami, které ovlivňují funkce destiček, nebo s jinými látkami, které mohou zvýšit riziko krvácení, stejně jako u pacientů s anamnézou krvácivých poruch. (viz bod 4.5).

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

Jsou omezené klinické zkušenosti se současným užíváním SSRI a ECT; proto je v tomto případě doporučena opatrnost.

Reverzibilně, selektivní inhibitory MAO-A

Kombinace citalopramu s inhibitory MAO-A je kontraindikována z důvodu rizika rozvoje serotoninového syndromu (viz bod 4.5).

Bližší informace o konkomitantní léčbě neselektivními ireverzibilními IMAO viz bod 4.5.

Třezalka tečkovaná

Nežádoucí účinky mohou být častější při současném užívání citalopramu a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Proto citalopram nemá být užíván současně s přípravky s obsahem třezalky tečkované (viz bod 4.5).

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby SSRI

Příznaky z vysazení se běžně vyskytují při ukončování léčby, obzvláště pokud je přerušeno léčby náhlé (viz bod 4.8). V klinických studiích se vyskytovaly nežádoucí účinky během ukončování léčby citalopramem u 40 % pacientů ve srovnání s 20 % pacientů, u kterých léčba pokračovala.

Riziko výskytu příznaků z vysazení závisí na několika faktorech včetně délky léčby, dávky užití během léčby a rychlosti snižování dávky. Nejčastěji byly pozorovány závratě, smyslové poruchy (včetně parestázie), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku. Tyto symptomy jsou obvykle mírné, ale u některých pacientů mohou probíhat intenzivněji.

Příznaky se obvykle objevují během prvních dnů po ukončení léčby, ale mohou se sporadicky vyskytnout u pacientů, kteří opomněli užít předepsanou dávku.

Příznaky obvykle spontánně odezní během dvou týdnů, ale u některých pacientů mohou přetrvávat po delší dobu (2-3 měsíce nebo déle).

Při ukončování léčby se tedy doporučuje vysazovat citalopram postupným snižováním dávky, a to během několika týdnů nebo měsíců dle individuální potřeby pacienta (viz bod 4.2 „Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby SSRI“).

Psychóza

Léčba psychotických pacientů s depresivními epizodami může zhoršit 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 hypokalémií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu nebo jiným srdečním onemocněním (viz bod 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 a 5.1).

Opatrnost je doporučena 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.

Glaukom s uzavřeným úhlem

SSRI včetně citalopramu mohou ovlivnit velikost zornice s následkem mydriázy. Tento mydriatický účinek má, zejména u predisponovaných pacientů, potenciál k zúžení očního (komorového) úhlu s následkem zvýšeného nitroočního tlaku a vzniku glaukomu s uzavřeným úhlem.

Citalopram by proto měl být užíván s opatrností u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem nebo 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.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. 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 hlášeny případy serotoninového syndromu při použití citalopramu s moklobemidem a buspironem.

Kontraindikované kombinace léčiv

Inhibitory MAO

Simultánní užití citalopramu s inhibitory MAO může způsobit vznik těžkých nežádoucích účinků včetně serotoninového syndromu (viz bod 4.3).

U pacientů, kteří dostávali SSRI v kombinaci s inhibítorem monoaminoxidázy (IMAO) včetně ireverzibilního IMAO selegilinu a reverzibilních IMAO linezolidu a moklobemidu, a u pacientů, kteří v nedávné době vysadili SSRI a zahájili léčbu IMAO, byly pozorovány případy závažných a někdy fatálních reakcí. Některé případy se podobaly serotoninovému syndromu. Symptomy interakcí léčivé látky a 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 užívání citalopramu a léčivých přípravků, které prodlužují QT interval, jako jsou antiarytmika třídy IA a III, antipsychotika (např. fenothiazinové deriváty, pimoqid, haloperidol), tricyklická antidepresiva, některá antibiotika (např. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin i. v., pentamidin, antimalarika, zejména halofantrin), některá antihistaminika (astemizol, mizolastin) atd. kontraindikováno.

Pimoqid

Současné podávání jednotlivé dávky 2 mg pimozidu pacientům léčeným racemickým citalopramem v dávce 40 mg denně po dobu 11 dní způsobilo zvýšení AUC a C_{max} pimozidu, třebaže nestejně v celé studii. Výsledkem současného podávání pimozidu a citalopramu bylo prodloužení QT intervalu průměrně o 10 ms. Protože interakce byly zaznamenány při nízkých dávkách pimozidu, je současné podávání citalopramu a pimozidu kontraindikováno.

Kombinace léčiv, které vyžadují opatrnost

Selegilin (selektivní inhibitor MAO-B)

Farmakokinetické/farmakodynamické interakční studie se současně užívaným citalopramem (20 mg denně) a selegilinem (10 mg denně), selektivním inhibítorem MAO-B, neprokázaly žádné klinicky relevantní interakce. Současné užívání citalopramu a selegilinu (v dávkách nad 10 mg denně) je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Serotoninergní přípravky (lithium a tryptofan)

V klinických studiích, ve kterých byl citalopram podáván současně s lithiem, nebyly pozorovány žádné farmakodynamické interakce. Avšak byly zaznamenány zprávy o zvýšených serotoninergních účincích při podávání SSRI v kombinaci s lithiem nebo tryptofanem, a proto by současné užívání citalopramu s těmito přípravky mělo probíhat se zvýšenou opatrností. Běžné monitorování hladin lithia by proto mělo pokračovat jako obvykle.

Současné užívání se serotoninergními přípravky (např. tramadol, sumatriptan, buprenorfin) může vést k zesílení účinků zprostředkovaných serotoninem. Do doby, než budou k dispozici další informace, se nedoporučuje současné užívání citalopramu a agonistů 5-HT, jako je sumatriptan a další triptany (viz bod 4.4).

Třezalka tečkovaná

Může se objevit dynamická interakce a častější výskyt nežádoucích účinků mezi SSRI a rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (viz bod 4.4). Farmakokinetické interakce nebyly sledovány.

Krvácení

Opatrnost je oprávněná u pacientů, kteří jsou současně léčeni antikoagulancii, léčivými přípravky ovlivňujícími funkci destiček (nesteroidní antirevmatika, kyselina acetylsalicylová, dipyridamol a tiklopidin) nebo další přípravky (např. atypická antipsychotika), které mohou zvyšovat riziko krvácení (viz bod 4.4).

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

Nejsou žádné klinické studie, které by prokazovaly rizika nebo výhody kombinace elektrokonvulzivní terapie (ECT) a užívání citalopramu (viz bod 4.4).

Alkohol

Nebyly pozorovány farmakodynamické nebo farmakokinetické interakce mezi citalopramem a alkoholem. Kombinace citalopramu a alkoholu se nicméně nedoporučuje.

Léčivé přípravky indukující hypokalémii/hypomagnesémii

Při současném podávání s léčivými přípravky indukujícími hypokalémii a hypomagnesémii se doporučuje opatrnost, neboť za těchto podmínek může dojít ke zvýšení rizika maligní arytmie (viz bod 4.4).

Přípravky snižující práh pro vznik záchvatů

Přípravky skupiny SSRI mohou snižovat práh pro vznik záchvatů. Je doporučena obezřetnost při současném užívání jiných přípravků, které snižují práh pro vznik záchvatů (např. antidepresiva [SSRI], neuroleptika [thioxanteny a butyrofenony], meflochin, bupropion a tramadol).

Farmakokinetické interakce

Biotransformace citalopramu na demethylcitalopram je zprostředkována izoenzymy CYP2C19 (průměrně z 38 %), CYP3A4 (průměrně z 31 %) a CYP2D6 (průměrně z 31 %) cytochromového systému P450. Protože je citalopram metabolizován více než 1 CYP, je inhibice jeho biotransformace méně pravděpodobná, protože tento enzym může být nahrazen jiným enzymem. Proto má užívání citalopramu s jinými přípravky v klinické praxi velmi nízkou pravděpodobnost výskytu farmakokinetických interakcí.

Jídlo

Nebylo pozorováno, že by vstřebávání a jiné farmakokinetické vlastnosti citalopramu byly ovlivněny jídlem.

Účinek jiných látek na farmakokinetiku citalopramu

Užívání spolu s ketokonazolem (silný inhibitor CYP3A4) nemění farmakokinetiku citalopramu. Farmakokinetické studie lithia a citalopramu neodhalily žádné farmakokinetické interakce (viz také výše).

Cimetidin

Cimetidin (silný CYP2D6, CYP3A4 a CYP1A2 inhibitor) způsobil mírné zvýšení hladiny citalopramu v ustáleném stavu. Při podávání citalopramu v kombinaci s cimetidinem se doporučuje opatrnost. Současné podávání escitalopramu (aktivní stereoizomer citalopramu) s 30 mg omeprazolu denně (inhibitor CYP2C19) mělo za následek mírné (přibližně 50%) zvýšení plazmatických koncentrací escitalopramu. Proto je při současném užívání s inhibitory CYP2C19 (např. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) nebo cimetidin doporučována opatrnost. Může být potřeba úprava dávkování.

Metoprolol

Escitalopram (aktivní stereoizomer citalopramu) je inhibitor izoenzymu CYP2D6. Doporučuje se proto opatrnost při užívání citalopramu spolu s přípravky, které jsou metabolizovány převážně tímto enzymem a které mají nízký terapeutický index, např. flekainid, propafenon a metoprolol (pokud jsou užívány na srdeční selhání), nebo s přípravky působícími na CNS, které jsou zejména metabolizovány CYP2D6, např. antidepresiva jako je desipramin, clomipramin a nortriptylin nebo antipsychotika jako je risperidon, thioridazin a haloperidol. Může být potřeba úprava dávkování. Současné podávání citalopramu a metoprololu vedlo k dvojnásobnému zvýšení plazmatických hladin metoprololu, avšak nebylo pozorováno statisticky signifikantní zvýšení účinku metoprololu na krevní tlak nebo srdeční rytmus.

Účinky citalopramu na jiné látky

Farmakokinetické/farmakodynamické interakční studie se současným užíváním citalopramu a metoprololu (substrát CYP2D6) ukázaly dvojnásobné zvýšení koncentrace metoprololu, avšak žádné statisticky významné zvýšení účinku metoprololu na krevní tlak a tepovou frekvenci u zdravých jedinců.

Citalopram a demethylcitalopram jsou nevýznamnými inhibitory CYP2C9, CYP2E1 a CYP3A4 a pouze slabými inhibitory CYP1A2, CYP2C19 a CYP2D6 v porovnání s jinými SSRI známými jako významné inhibitory.

Levomepromazin, digoxin, karbamazepin

Nebyly pozorovány žádné změny nebo pouze velmi malé změny bez klinického významu, pokud byl podáván se substráty CYP1A2 (klozapin a theofylin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramin, mefenytoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin, risperidon) a CYP3A4 (warfarin, karbamazepin (a jeho metabolit epoxid karbamazepinu) a triazolam).

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

Desipramin, imipramin

Ve farmakokinetické studii nebyly pozorovány žádné účinky na hladiny citalopramu nebo imipraminu, i když hladiny desipraminu (primárního metabolitu imipraminu) byly zvýšené. Při kombinaci desipraminu s citalopramem byl pozorován vzestup plazmatické koncentrace desipraminu.

V takovém případě může být nezbytné snížit dávku desipraminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Publikovaná data u těhotných žen (více než 2 500 výsledků) neukazují na malformace plodu/neonatální toxicitu. Přesto by citalopram v průběhu těhotenství neměl být užíván, pokud to není zcela nezbytné. V takovém případě je nutné pečlivě předchozí zvážení rizika a přínosu.

Novorozenci, jejichž matky užívaly citalopram do pozdní fáze těhotenství, zejména ve třetím trimestru, by měli být sledováni. V průběhu těhotenství by neměla být léčba citalopramem náhle ukončena.

U novorozenců, jejichž matky užívaly SSRI/SNRI do pozdní fáze těhotenství, se mohou objevit tyto symptomy: respirační tíseň, cyanóza, apnoe, záchvaty, teplotní nestabilita, poruchy příjmu potravy, zvracení, hypoglykémie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, třes, nervozita, podrážděnost, letargie, neustálý pláč, spavost a potíže se spánkem. Tyto symptomy se mohou objevit buď v důsledku serotoninergního účinku nebo jako symptomy z vysazení léčby. Ve většině případů se symptomy objeví ihned nebo brzy (do 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). Zjištěné riziko je přibližně 5 případů na 1 000 těhotenství. V běžné populaci se objevují 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 se vylučuje do mateřského mléka. Odhaduje se, že kojené dítě obdrží asi 5 % denní dávky užití matkou v přepočtu na hmotnost (v mg/kg). U kojenců nebyly zaznamenány žádné nebo jen malé účinky. Dostupné informace však nejsou dostatečné ke stanovení rizika pro dítě. Je doporučena opatrnost a vždy by měl být zvážěn přínos kojení oproti potenciálním nežádoucím účinkům na dítě.

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 bezvýznamný nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Psychoaktivní přípravky mohou snížit schopnost rozhodovat a reagovat v mimořádných situacích. Pacienti by měli být informováni a upozorněni na to, 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 prvních 2 týdnů léčby a zpravidla postupně slábnou. Nežádoucí účinky jsou seřazeny dle MedDRA terminologie.

U následujících účinků byla zjištěna závislost na dávce: zvýšené pocení, sucho v ústech, nespavost, spavost, průjem, nevolnost a únava.

Ve srovnávacích studiích ve skupinách SSRI léků, nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly ve skupinách pacientů.

Tabulka ukazuje procento nežádoucích reakcí spojených s léčbou SSRI a/nebo citalopramem, buď u $\geq 1\%$ pacientů z dvojité zaslepených studií kontrolovaných placebem a reakcí zjištěných po uvedení přípravku na trh. Frekvence výskytu je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $\leq 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1\,000$); velmi vzácné ($\leq 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů dle MeDRA	frekvence	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, snížení libida, úzkost, nervozita, stav zmatenosti, abnormální orgasmus (u žen), abnormální sny
	méně časté	agrese, depersonalizace, halucinace, mánie
	není známo	záchvaty paniky, bruxismus, neklid, sebevražedné představy a sebevražedné chování ²
Poruchy nervového systému	velmi časté	ospalost, nespavost, bolest hlavy
	časté	třes, parestézie, závratě, poruchy pozornosti
	méně časté	synkopa
	vzácné	křeče typu grand mal, dyskineze, poruchy chuti
	není známo	křeče, serotoninový syndrom, extrapyramidové poruchy, akatizie,

		poruchy pohybu
Oční poruchy	méně časté	mydriáza
	není známo	vizuální poruchy
Ušní poruchy a poruchy labyrintu	časté	tinnitus
Srdeční poruchy	méně časté	bradykardie, tachykardie
	není známo	prodloužení QT intervalu ¹ na EKG, ventrikulární arytmie včetně torsade de pointes ¹
Cévní poruchy	vzácné	krvácení
	není známo	ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté	zívání
	není známo	krvácení z nosu
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	sucho v ústech, nevolnost
	časté	průjem, zvracení, zácpa
	není známo	gastrointestinální krvácení (včetně rektálního krvácení)
Hepatobiliární poruchy	vzácné	hepatitida
	není známo	abnormální jaterní testy
Poruchy kůže a podkoží	velmi časté	zvýšené pocení
	časté	svědění
	méně časté	kopřivka, alopecie, vyrážka, purpura, fotosenzitivní reakce
	není známo	ekchymóza, angioedém
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	časté	myalgie, artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	méně časté	retence moči
Poruchy reprodukčního systému a onemocnění prsů	časté	impotence, poruchy ejakulace, selhání ejakulace
	méně časté	u žen: menoragie
	není známo	u žen: metroragie, poporodní krvácení ³ u mužů: priapismus, galaktorea
Celkové onemocnění a reakce z podání	časté	únavy
	méně časté	edém
	vzácné	horečka

Počty pacientů: Citalopram/ placebo = 1 346/545

¹ Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmii 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 V průběhu léčby citalopramem nebo těsně po ukončení 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).

Zlomeniny kostí

Epidemiologické studie prováděné zejména u pacientů ve věku 50 let a starších, ukazují na zvýšené riziko zlomenin kostí u pacientů, kteří užívali SSRI a TCA. Mechanismus vedoucí k tomuto riziku není znám.

Symptomy z vysazení pozorované při ukončení léčby SSRI

Ukončení léčby citalopramem (zejména náhlé) často vede k příznakům z vysazení. Nejčastěji byly hlášeny závratě, smyslové poruchy (včetně parestzie), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emocionální labilita, podrážděnost a poruchy zraku. Tyto symptomy jsou mírné až středně těžké a spontánně odezní, avšak u některých pacientů mohou být závažnější a mohou trvat delší dobu. Pokud není léčba citalopramem déle nutná, je doporučeno ukončování léčby postupným snižováním

dávky (viz bod 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

Detailní klinická data o předávkování citalopramem jsou omezená a v mnoha případech zahrnují data o předávkování jinými léky/alkoholem. Smrtelná předávkování citalopramem byla hlášena i při použití citalopramu samotného, avšak většina smrtelných případů byla spojena s předávkováním jinými léky. Citalopram užívají nemocní s potenciálním rizikem sebevražedného chování. U pacientů léčených citalopramem bylo zaznamenáno několik pokusů o sebevraždu. Bližší podrobnosti ohledně požité dávky a případné kombinace s jinými léky nebo s alkoholem však často chybí.

Symptomy

Následující příznaky byly pozorovány při předávkování citalopramem: křeče, tachykardie, spavost, prodloužení QT intervalu, kóma, zvracení, třes, hypotenze, srdeční zástava, nevolnost, serotoninový syndrom, agitovanost, bradykardie, raménkový blok, prodloužení QRS intervalu, hypertenze, mydriáza, torsade de pointes, stupor, pocení, cyanóza, hyperventilace, atriální a ventrikulární arytmie.

Léčba

Není k dispozici specifické antidotum citalopramu. Léčba by proto měla být symptomatická a podpůrná. Je doporučeno užít aktivní uhlí, osmoticky aktivní laxativa (jako je natrium sulfát) a výplach žaludku. Jestliže je narušeno vědomí, pacient by měl být intubován. Dále je doporučeno monitorování EKG a životních funkcí. Křeče lze zvládnout diazepamem. Prodloužený QRS komplex lze normalizovat infúzí hypertonického roztoku chloridu sodného.

Dospělý přežil intoxikaci požitím 5 200 mg citalopramu perorálně.

U pacientů s městnavým srdečním selháním/bradykardií, u pacientů, kteří současně užívají léky, které prodloužují 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: Antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
ATC kód: N06AB04

Mechanismus účinku

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

Citalopram je nejselektivnější z dosud známých selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) s žádným nebo minimálním účinkem na zpětné vychytávání noradrenalinu (NA), dopaminu (DA) a kyseliny γ -aminomáselné (GABA).

Na rozdíl od mnoha tricyklických antidepresiv a některých novějších SSRI nemá citalopram žádnou nebo

jen nízkou afinitu k receptorům serotoninovým 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminovým D₁, D₂, adrenergním α_1 , α_2 , β , histaminovým H₁, cholinergním muskarinovým, benzodiazepinovým a opioidním. Série funkčních testů *in vitro* na izolovaných orgánech i funkční testy *in vivo* prokázaly nepatrnou nebo žádnou afinitu ke zmíněným receptorům. Chybění účinku na tyto receptory vysvětluje, proč se při léčbě citalopramem projevuje méně obvyklých nežádoucích účinků jako je sucho v ústech, poruchy funkce žlučníku a trávení, porucha akomodace zraku, sedace, kardiotoxicita a ortostatická hypotenze.

Farmakodynamické účinky

Prodloužení doby před nástupem první REM fáze spánku po usnutí se považuje za prediktor antidepresivní aktivity. Podobně jako tricyklická antidepresiva, ostatní SSRI a inhibitory MAO prodlužuje citalopram tuto dobu a zvyšuje podíl hlubokého spánku s pomalými vlnami.

Ačkoli se citalopram neváže na opioidní receptory, potencuje antinociceptivní účinek běžných anodyn. 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 nepodílejí na antidepresivním účinku mateřské látky.

Citalopram nenarušuje kognitivní funkce ani psychomotoriku člověka, nemá žádné nebo jen minimální sedativní účinky, ať již podán samostatně nebo v kombinaci s alkoholem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Citalopram neovlivňuje vylučování slin při podání jednotlivé dávky zdravým dobrovolníkům. V žádné z klinických studií neovlivnil citalopram statisticky významně kardiovaskulární parametry zdravých dobrovolníků. Citalopram nemá žádný vliv na hladiny růstového hormonu v séru. Citalopram podobně jako ostatní SSRI může zvýšit plazmatickou hladinu prolaktinu jako sekundární důsledek stimulačního působení serotoninu, avšak bez klinického významu.

Ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované EKG studii u zdravých dobrovolníků byla změna oproti počáteční hodnotě QTcF (měřena s korekcí dle Fridericia) 7,5 (90% CI 5,9-9,1) msec 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

Absorpce

Citalopram se vstřebává téměř úplně a nezávisle na příjmu potravy. Po perorálním podání dosahuje citalopram maximální hladiny (T_{max}) za přibližně 3 hodiny. Biologická dostupnost po perorálním podání je přibližně 80 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem citalopramu (V_d)_β 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 propionové kyseliny. Všechny účinné metabolity jsou též SSRI, i když slaběji působící ve srovnání s citalopramem. Hlavní podíl v plazmě představuje nezměněný citalopram. Koncentrace demethylcitalopramu dosahuje obvykle 30–50 % a didemethylcitalopramu 5–10 % z koncentrace citalopramu. Biotransformace citalopramu na demethylcitalopram je zprostředkována enzymy CYP2C19 (ze zhruba 60 %), CYP3A4 (asi 30 %) a CYP2D6 (10 %).

Eliminace

Eliminační poločas $T_{0.5\beta}$ = 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. Přibližně 12 až 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.

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 s rozmezím

165-405 nmol/l. Nebyl nalezen jednoznačný vztah mezi plazmatickou hladinou citalopramu a terapeutickým účinkem nebo nežádoucími účinky.

Starší pacienti (nad 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 citalopramu je přibližně dvojnásobný a ustálený stav plazmatické hladiny citalopramu se ustaví na zhruba dvojnásobných hodnotách ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater při podání stejné dávky.

Porucha funkce ledvin

Citalopram se eliminuje pomaleji u pacientů s mírně až středně sníženou renální funkcí, farmakokinetika není významně ovlivněna. Zatím chybí zkušenosti s léčbou pacientů, kteří mají vážně narušenou funkci ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Citalopram má nízkou akutní toxicitu. Ve studiích chronické toxicity se nevyskytly žádné nálezy, které by měly vliv na terapeutické užití citalopramu.

Při studiích toxicity po opakované dávce u potkanů byla pozorována fosfolipidóza některých orgánů. Tento reverzibilní účinek je známý u některých lipofilních aminů a nebyl spojen s žádnými morfologickými ani funkčními změnami. Klinická závažnost tohoto zjištění není jasná.

Studie embryotoxicity u potkanů při vysokých dávkách ukázaly kostní anomálie. Tyto účinky mohou souviset s farmakologickou aktivitou nebo mohou být nepřímým důsledkem toxicity pro březí samici. 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

Monohydrát laktózy, mikrokrytalická celulóza, předbobtnalý kukuřičný škrob, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.

Potahová vrstva

Potahová soustava Sepifilm 752 bílá (hypromelosa, mikrokrytalická celulóza, makrogol-2000-stearát, oxid titaničitý), makrogol 6000.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledný, bílý, PVC/PVDC/Al blistr, papírová krabička.

Velikost balení: 30 a 60 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, a. s., Einsteinova 24, Bratislava, Slovenská republika

Souběžný dovozce:

GALMED, a.s., Těšínská 1349/296, Radvanice, 716 00 Ostrava, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30/553/05-C/PI/001/13

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 5. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 5. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 5. 2023