

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Citalopram Teva 10 mg potahované tablety

Citalopram Teva 20 mg potahované tablety

Citalopram Teva 40 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje citalopramum 10 mg (jako citaloprami hydrobromidum).

20 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje citalopramum 20 mg (jako citaloprami hydrobromidum).

40 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje citalopramum 40 mg (jako citaloprami hydrobromidum).

Pomocné látky se známým účinkem

10 mg:

Jedna tableta obsahuje 13,334 mg monohydrátu laktosy.

20 mg:

Jedna tableta obsahuje 26,667 mg monohydrátu laktosy.

40 mg:

Jedna tableta obsahuje 53,334 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

10 mg:

Kulaté bílé tablety o průměru 6 mm.

20 mg:

Oválné bílé tablety o průměru 8 mm s půlicí rýhou na jedné straně.

40 mg:

Oválné bílé tablety o průměru 11 mm s půlicí rýhou na jedné straně.

20 mg a 40 mg:

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba depresivních epizod.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Antidepresivní účinek nelze očekávat dříve než za dva týdny po zahájení léčby. Léčba má pokračovat, dokud pacient nebude po dobu 4-6 měsíců zcela bez příznaků. Citalopram se musí vysazovat pomalu; doporučuje se pomalé snižování dávky po dobu 1 až 2 týdnů.

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.

Pediatrická populace

Citalopram se nesmí používat k léčbě dětí a dospívajících do 18 let (viz bod 4.4).

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.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin mírného až středního stupně není třeba úprava dávkování. Opatrnost se doporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (kreatininová clearance nižší než 30 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 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 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).

Příznaky z vysazení pozorované při přerušení léčby

Léčba nesmí být přerušena náhle. Při přerušení léčby citalopramem se má dávka 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 při vysazování léčby objeví závažné příznaky z vysazení, může se uvažovat o návratu k předchozí předepsané dávce. Lékař pak může pokračovat ve snižování dávky, ale mnohem pozvolněji.

Způsob podání

Citalopram se podává ve formě jedné perorální dávky buď ráno, nebo večer. Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla, zapíjejí se tekutinou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na citalopram nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1).

- 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 bod 4.5).

- Jestliže není dostupné zařízení pro pečlivé sledování pacienta a monitorování jeho krevního tlaku, je citalopram kontraindikován v kombinaci s linezolidem (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 zhoršenou funkcí ledvin a jater viz bod 4.2.

Pediatrická populace

Antidepresiva by se neměla používat na léčbu 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, kterým bylo podáváno placebo. Jestliže je však 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

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).

Hyponatrémie

Vzácně byla během užívání SSRI hlášena hyponatrémie, pravděpodobně v důsledku syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Po přerušení léčby obvykle došlo k úpravě stavu. Toto riziko je vyšší především u starších pacientek.

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.

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 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:

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

Mánie

U pacientů s bipolární afektivní poruchou může dojít k přechodu do manické fáze. Jestliže u pacienta dojde k přechodu do manické fáze, citalopram musí být vysazen.

Záchvaty

Vznik záchvatů je potenciálním rizikem při podávání antidepresiv.

Pokud u pacienta dojde ke vzniku záchvatů, musí být léčba citalopramem přerušena. Citalopram se nesmí 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

Vzácně 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 nesmí 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, jako například ekchymózy, gynekologická krvácení, krvácení do gastrointestinálního traktu a jiná kožní nebo slizniční krvácení (viz bod 4.8). SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8). Při podávání SSRI pacientům je nutná opatrnost zejména při souběžném podávání účinných látek, které ovlivňují funkci krevních destiček nebo jiných účinných látek zvyšujících riziko krvácení, stejně jako u pacientů s poruchami krvácení v anamnéze (viz bod 4.5).

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

Se souběžným používáním SSRI a elektrokonvulzivní terapie existuje omezené množství klinických zkušeností, proto je nutná opatrnost.

Reverzibilní selektivní inhibitory MAO-A

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

Informace o souběžné léčbě neselektivními ireverzibilními inhibitory MAO viz bod 4.5.

Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)

Nežádoucí účinky mohou být častější při souběžném užívání citalopramu a bylinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. Proto nesmí být citalopram a přípravky z třezalky tečkované užívány souběžně (viz bod 4.5).

Příznaky z vysazení pozorované při přerušení léčby SSRI

Při vysazení léčby jsou nežádoucí účinky časté, a to zejména v případě náhlého vysazení (viz bod 4.8). V klinické studii prevence rekurence se vyskytovaly nežádoucí účinky po ukončení léčby citalopramem u 40 % pacientů oproti 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. Mezi nejčastěji hlášené reakce patří závratě, senzorické poruchy (včetně parestézií), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, třes, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emocionální nestabilita, podrážděnost a poruchy vidění. Obecně jsou tyto příznaky mírné až středně závažné, u některých pacientů však jejich intenzita může být závažná.

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 to většinou 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“).

Titrace dávky

Na začátku léčby se může objevit nespavost a agitovanost. Pomoci může titrace dávky.

Psychóza

Léčba psychotických pacientů s depresivními epizodami může zvyšovat výskyt psychotických příznaků.

Prodloužení intervalu 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 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 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 hypokalemie a hypomagnesemie 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.

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.

Glaukom s uzavřeným úhlem

SSRI včetně citalopramu mohou mít vliv na velikost zornice mající za následek mydriázu. 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 používat s opatrností u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem nebo s glaukomem v anamnéze.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min) se léčba citalopramem nedoporučuje, protože o jeho použití u těchto pacientů nejsou k dispozici žádné informace (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

V případě poruchy jaterních funkcí se doporučuje snížit dávky (viz bod 4.2) a jaterní funkce musí být pečlivě sledovány.

Pomocné látky

Laktosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované 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 podávání citalopramu, moklobemidu a bupirionu.

Kontraindikované kombinace léčiv

Inhibitory MAO

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

Byly hlášeny případy závažných a někdy i fatálních reakcí u pacientů, kterým byly podávány SSRI v kombinaci s inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), včetně ireverzibilního IMAO selegilinu a reverzibilních IMAO linezolidu a moklobemidu a rovněž u pacientů, u kterých byly nedávno vysazeny SSRI a bylo zahájeno podávání IMAO.

Některé případy se vyznačovaly příznaky podobnými serotoninovému syndromu. Mezi příznaky interakce účinné látky s inhibitorem monoaminoxidázy patří: agitovanost, tremor, hypertermie, rigidita, myoklonus, vegetativní nestabilita s možnými rychlými fluktuacemi životních funkcí, změny duševního stavu zahrnující zmatenost, podrážděnost a extrémní agitovanost progredující do deliria a kómatu (viz bod 4.3).

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 (fenothiazinové deriváty, pimoqid, haloperidol), tricyklická antidepresiva, některé antimikrobiální látky (např. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin i.v., pentamidin, antimalarika, zejména halofantrin), některá antihistaminika (astemizol, mizolastin) kontraindikováno.

Pimoqid

Společné podání jednotlivé dávky 2 mg pimozidu zdravým dobrovolníkům, kterým byl podáván racemický citalopram v dávce 40 mg/den po dobu 11 dní, vedlo ke zvýšení AUC a C_{max} pimozidu, ne však konzistentnímu v průběhu celé studie. Současné podání pimozidu a citalopramu vedlo k průměrnému prodloužení QTc intervalu přibližně o 10 ms. Jelikož byla tato interakce pozorována již po podání nízké dávky pimozidu, je souběžné podávání citalopramu a pimozidu kontraindikováno.

Kombinace vyžadující opatrnost při užívání

Selegilin (selektivní inhibitor MAO-B)

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

Serotonergní léčivé přípravky

Lithium, 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 dvěma látkami je proto třeba zvýšené opatrnosti. Hladina lithia by měla být kontrolována jako obvykle.

Souběžné podávání serotonergních léčivých přípravků (např. tramadol, buprenorfin, 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

Mohou se objevit farmakodynamické interakce mezi SSRI a rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), jež mohou vést ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků (viz bod 4.4). Farmakokinetické interakce nebyly studovány.

Krvácení

Opatrnost je nutná u pacientů souběžně léčených antikoagulačními přípravky a přípravky ovlivňujícími funkci krevních destiček, jako jsou například nesteroidní antirevmatika (NSAID), kyselina acetylsalicylová, dipyridamol a tiklopidin či jiné přípravky zvyšující riziko krvácení (například atypická antipsychotika, fenothiaziny, tricyklická antidepresiva) (viz bod 4.4).

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

Neexistují klinické studie, které by hodnotily riziko nebo přínos kombinovaného použití elektrokonvulzivní terapie (ECT) 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 záchvatový práh

Léčivé přípravky SSRI mohou snižovat záchvatový práh. Při souběžném užívání jiných léčivých přípravků snižujících záchvatový práh je nutná opatrnost (např. antidepresiva (tricyklická, SSRI), neuroleptika (butyrofenony, fenothiaziny, thioxanthy), meflochin, bupropion a tramadol).

Neuroleptika

Dosavadní zkušenosti s citalopramem neodhalily žádné klinicky relevantní interakce s neuroleptiky. Stejně jako u jiných léčivých přípravků SSRI, však nelze vyloučit možnost farmakodynamických interakcí.

Farmakokinetické interakce

Biotransformace citalopramu na demethylcitalopram je zprostředkována izoenzymy cytochromového systému P450 - 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

Souběžné podávání s ketokonazolem (silný inhibitor CYP3A4) nezměnilo farmakokinetiku citalopramu.

Farmakokinetická interakční studie lithia a citalopramu neodhalila žádné farmakokinetické interakce (viz také výše). Nicméně, byly zjištěny zvýšené serotonergní účinky, pokud byla SSRI podávána v kombinaci s lithiem nebo tryptofanem. Proto je nutná opatrnost při současném užívání citalopramu s těmito léčivými látkami. Rutinní sledování hladiny lithia by mělo pokračovat jako obvykle.

Cimetidin

Cimetidin, známý enzymový inhibitor, způsobil nepatrný vzestup hladiny citalopramu v ustáleném stavu. Při podávání citalopramu v kombinaci s cimetidinem se proto doporučuje opatrnost. Může být nutné upravení dávky.

Inhibitory CYP2C19

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. Při současném podávání s inhibitory CYP2C19 (např. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) nebo cimetidinem je tedy nutná opatrnost. Na základě sledování nežádoucích účinků v průběhu souběžné léčby může být nutné upravení dávky.

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 nezpůsobilo statisticky významné zvýšení účinku metoprololu na krevní tlak a srdeční rytmus.

Metabolismus escitalopramu je zprostředkován především enzymem CYP2C19. Enzymy CYP3A4 a CYP2D6 se mohou na jeho metabolismu také podílet, i když v menší míře. Metabolismus hlavního metabolitu S-DCT (demetylovaný escitalopram) se zdá být částečně katalyzován prostřednictvím CYP2D6.

Vliv citalopramu na farmakokinetiku dalších léčivých přípravků

Escitalopram (aktivní enantiomer citalopramu) je inhibítozem enzymu CYP2D6. 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.

Studie farmakokinetických a farmakodynamických interakcí při současném podávání citalopramu a metoprololu (substrát CYP2D6) ukázala na dvojnásobné zvýšení koncentrace metoprololu, ale žádné statisticky významné zvýšení účinku metoprololu na krevní tlak a srdeční frekvenci u zdravých dobrovolníků.

Citalopram a demethylcitalopram jsou zanedbatelnými inhibitory CYP2C9, CYP2E1 a CYP3A4, a jen slabými inhibitory CYP1A2, CYP2C19 a CYP2D6 ve srovnání s jinými SSRI, které jsou významnými 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).

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.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Publikované údaje o těhotných ženách (více než 2500 expozic) nenaznačují žádnou malformační fetoneonatalní toxicitu. Avšak citalopram by neměl být během těhotenství užíván, pokud to není nezbytně nutné a pouze po pečlivém zvážení poměru rizika a prospěšnosti.

Pokud matka užívala citalopram až do vysokého stupně těhotenství, zvláště ve třetím trimestru, musí být novorozenci sledováni. Přípravek nesmí být v těhotenství náhle vysazen.

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, třes, pocit roztřesenosti, podrážděnost, letargie, soustavný pláč, somnolence a spánkové potíže. Tyto příznaky mohou být způsobeny buď některými serotonergními 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). 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 se vylučuje do mateřského mléka. Odhaduje se, že kojené dítě může dostávat asi 5 % denní dávky užívané matkou v přepočtu na hmotnost (v mg/kg). U dětí byly pozorovány jen nevýznamné příhody, pokud vůbec nějaké. Nicméně, stávající informace jsou nedostatečné pro posouzení rizika pro dítě. Pokud je léčba citalopramem považována za nezbytnou, mělo by být zváženo přerušování kojení.

Fertilita

Fertilita u samců

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 až středně významný 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 u citalopramu jsou obecně mírné a přechodné. Nejčastěji se objeví během prvního jednoho nebo dvou týdnů léčby a později se obvykle zmírňují. Tyto nežádoucí účinky jsou klasifikovány za použití terminologie MedDRA.

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

Tabulka uvádí procentní podíl nežádoucích účinků, spojených s podáváním SSRI a/nebo citalopramem, zaznamenaných u ≥ 1 % pacientů ve dvojité zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích nebo v období po uvedení přípravku na trh. Frekvence jsou definovány: 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, včetně izolovaných případů), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Časté	Rinitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivita, anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Není známo	Nepřiměřená sekrece ADH, hyperprolaktinémie
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu, snížení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Zvýšená chuť k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti, anorexie
	Vzácné	Hyponatremie
	Není známo	Hypokalemie
Psychiatrické poruchy	Časté	Agitovanost, pokles libida, anxieta, nervozita, stavy zmatenosti, abnormální orgasmus (ženy), abnormální sny, apatie
	Méně časté	Agresivita, depersonalizace, halucinace, mánie, euforie
	Vzácné	Psychomotorický neklid
	Není známo	Záchvaty paniky, bruxismus, neklid, sebevražedné myšlenky, sebevražedné chování ¹
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Somnolence, insomnie, bolest hlavy
	Časté	Tremor, parestezie, závratě, poruchy pozornosti
	Méně časté	Synkopa
	Vzácné	Záchvat grand mal, dyskineze, poruchy chuti
	Není známo	Křeče, serotoninový syndrom, extrapyramidové poruchy, akatizie, poruchy hybnosti
Poruchy oka	Méně časté	Mydriáza
	Není známo	Poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Tinnitus
Srdeční poruchy	Velmi časté	Palpitace
	Méně časté	Bradykardie, tachykardie
	Není známo	Prodloužení QT intervalu na EKG, ventrikulární arytmie včetně torsade de pointes ²
Cévní poruchy	Vzácné	Hemoragie
	Není známo	Ortostatická hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Zívání
	Méně časté	Kašel
	Není známo	Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Sucho v ústech, nauzea
	Časté	Průjem, zvracení, zácpa, dyspepsie, bolesti břicha, flatulence, zvýšená salivace
	Není známo	Gastrointestinální krvácení (včetně rektálního krvácení)
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Hepatitida
	Není známo	Abnormální jaterní testy
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Zvýšené pocení
	Časté	Pruritus
	Méně časté	Kopřivka, alopecie, vyrážka, purpura, fotosenzitivita
	Není známo	Ekchymóza, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Myalgie, artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poruchy močení
	Méně časté	Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Impotence, poruchy ejakulace, selhání ejakulace
	Méně časté	Ženy: menoragie
	Není známo	Ženy: metroragie, poporodní krvácení ³ Muži: priapismus, galaktorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie
	Časté	Únava
	Méně časté	Edém, malátnost
	Vzácné	Pyrexie

Počet pacientů: citalopram/placebo = 1346/545

¹⁾ Případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování byly hlášeny během léčby citalopramem nebo brzy po ukončení léčby (viz bod 4.4).

²⁾ 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 body 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 a 5.1).

³⁾ 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.

Příznaky z vysazení pozorované při přerušení léčby SSRI

Přerušení léčby citalopramem (zejména náhlé přerušení) často vede ke vzniku příznaků z vysazení. Jako nejčastější nežádoucí účinky byly hlášeny závratě, smyslové poruchy (zahrnující parestézii), poruchy spánku (zahrnující nespavost a živé sny), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, třes, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emocionální labilita, 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).

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 často zahrnují současné předávkování jinými léčivými nebo alkoholem. Smrtelné případy předávkování citalopramem byly hlášeny i se samotným citalopramem, ale většina smrtelných případů se týkala předávkování se současně užívanými léky.

Příznaky

Při předávkování citalopramem byly pozorovány následující příznaky: křeče, tachykardie, ospalost, prodloužení QT intervalu, kóma, zvracení, třes, hypotenze, srdeční zástava, nevolnost, serotoninový syndrom, agitovanost, bradykardie, závratě, raménková blokáda, prodloužení QRS, hypertenze, mydriáza, torsade de pointes, strnulost, pocení, cyanóza, hyperventilace a síňová či ventrikulární arytmie.

Léčba

Specifické antidotum pro citalopram není známo. Léčba má být symptomatická a podpůrná. Doporučuje se zvážit 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 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

Antidepressivum, selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu

ATC kód: N06AB04

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Tolerance k inhibičnímu účinku citalopramu na vychytávání 5-HT se nedostavuje ani při dlouhodobém podávání.

Antidepressivní účinek pravděpodobně souvisí se specifickou inhibicí zpětného vychytávání serotoninu v neuronech mozku.

Citalopram nemá téměř žádné účinky na vychytávání noradrenalinu, dopaminu a kyseliny gama-aminomáselné v neuronech. Citalopram nevykazuje žádnou nebo jen velmi malou afinitu k cholinergním a histaminergním receptorům a k různým adrenergním, serotonergním a dopaminergním receptorům.

Citalopram je bicyklický derivát isobenzofuranu, který není chemicky příbuzný s tricyklickými a tetracyklickými antidepressivy nebo s jinými dostupnými antidepressivy. Hlavní metabolity citalopramu jsou rovněž selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, i když v menším rozsahu. Není známo, že by metabolity přispívaly k celkovému antidepressivnímu účinku.

Ve dvojité 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) ms při dávce 20 mg/den a 16,7 (90% CI 15,0-18,4) ms při dávce 60 mg/den (viz body 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecné vlastnosti účinné látky

Absorpce

Citalopram se po perorálním podání rychle absorbuje: maximální plazmatické koncentrace je dosaženo v průměru za 4 (1 až 7) hodiny. Absorpce nezávisí na příjmu potravy. Biologická dostupnost po perorálním podání je přibližně 80 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem je 12-17 l/kg. Vazba citalopramu a jeho metabolitů na plazmatické proteiny je nižší než 80 %.

Biotransformace:

Citalopram je metabolizován na demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxid a deaminovaný derivát kyseliny propionové. Derivát kyseliny propionové je farmakologicky neaktivní. Demethylcitalopram, didemethylcitalopram a citalopram-N-oxid jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, ačkoli jsou slabší než mateřská látka.

Citalopram je metabolizován především prostřednictvím enzymů CYP2C19 (cca 60 %) a v menší míře enzymy CYP3A4 (cca 30 %) a CYP2D6 (cca 10 %). Citalopram a demethylcitalopram jsou slabé inhibitory CYP1A2, CYP2C19 a CYP2D6. Díky tomu že je citalopram metabolizován prostřednictvím více CYP, může být inhibice jednoho enzymu kompenzována enzymem jiným a inhibice biotransformace citalopramu je tak méně pravděpodobná.

Eliminace

Plazmatický poločas je přibližně 1,5 dne. Po systémovém podání je plazmatická clearance přibližně 0,3-0,4 l/min. Po perorálním podání je plazmatická clearance přibližně 0,4 l/min.

Citalopram je eliminován převážně játry (85 %), částečně (15 %) rovněž ledvinami. Z podaného množství citalopramu se 12- 23 % vylučuje v nezměněné podobě močí. Jaterní clearance je přibližně 0,3 l/min a renální clearance je 0,05-0,08 l/min.

Ustáleného stavu koncentrací je dosaženo přibližně za 1-2 týdny. Byl prokázán lineární vztah mezi plazmatickými koncentracemi v ustáleném stavu a podanou dávkou. Při dávce 40 mg denně se dosahuje průměrné plazmatické koncentrace přibližně 300 nmol/l. Vztah mezi plazmatickými koncentracemi citalopramu a terapeutickou odpovědí nebo vedlejšími účinky není jasný.

Charakteristiky určitých skupin pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů byly v souvislosti se sníženou rychlostí metabolismu zjištěny delší hodnoty plazmatického poločasu a nižší clearance.

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně sníženou funkcí ledvin byl pozorován delší poločas a malý vzestup expozice citalopramu. Citalopram je eliminován pomaleji, bez významného účinku na farmakokinetiku. Pro léčbu pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min) nejsou k dispozici žádné údaje.

Polymorfismus

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Po opakovaném podání u potkanů byla pozorována fosfolipidóza některých orgánů. Účinek byl po vysazení reverzibilní. Akumulace fosfolipidů byla v dlouhodobých studiích na zvířatech pozorována u mnoha kation-amfofilních látek. Klinický význam těchto výsledků není zřejmý.

Studie reprodukční toxicity prováděné na potkanech prokázaly abnormality skeletu u mláďat, nikoli však zvýšenou četnost malformací. Tyto účinky mohou souviset s farmakologickou aktivitou nebo by mohly být důsledkem toxicity pro matku. Perinatální a postnatální studie prokázaly snížené přežívání mláďat během období laktace. 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:

Kopovidon

Sodná sůl kroskarmelosy (E466)

Glycerol (E422)

Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát (E470b)
Kukuřičný škrob
Mikrokrystalická celulóza (E460i)

Potahová vrstva tablety:

Hypromelosa (E464)
Mikrokrystalická celulóza (E460i)
Makrogol-2000-stearát (E431)
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

HDPE lahvičky

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky je 100 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistry

10 mg:

Velikosti balení:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 a 100 potahovaných tablet.

50 x 1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

20 mg a 40 mg:

Velikosti balení:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 a 120 potahovaných tablet.

50 x 1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

HDPE lahvička s dětským bezpečnostním polypropylenovým šroubovacím uzávěrem a vloženým vysoušedlem

10 mg a 20 mg:

Velikosti balení:

100 a 250 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Citalopram Teva 10 mg potahované tablety: 30/121/06-C

Citalopram Teva 20 mg potahované tablety: 30/122/06-C

Citalopram Teva 40 mg potahované tablety: 30/123/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 4. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 3. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 4. 2024