

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Citalopram Vitabalans 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje citalopramum 20 mg (ve formě hydrobromidu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá, kulatá, konvexní tableta s půlicí rýhou na jedné straně a logem "2". Průměr je 8 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba deprese. Panická porucha s agorafobií nebo bez ní. Obsedantně kompulzivní porucha. Preventivní léčba relapsu/rekurence deprese.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

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.

Po zahájení léčby nelze antidepressivní účinek očekávat dříve než za dva týdny. Léčba musí pokračovat, dokud pacient nebude bez symptomů po dobu 4 až 6 měsíců.

Panická porucha

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. První léčebný účinek se obvykle objeví po 2 až 4 týdnech. Dosažení plné léčebné odpovědi může trvat až 3 měsíce. V léčbě může být nutno pokračovat několik měsíců. Dokumentace z klinických studií účinnosti přesahujících 6 měsíců není dostačující.

Obsedantně kompulzivní porucha

Doporučená úvodní dávka je 20 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné zvýšit dávku až na maximální denní dávku 40 mg. První léčebný účinek se obvykle objeví po 2 až 4 týdnech a k dalšímu zlepšení dojde během pokračování léčby.

Preventivní léčba

Doba léčby je individuální, obvykle roční. K vysazení léčby musí dojít za pečlivého sledování, aby se zabránilo relapsu.

Starší pacienti (> 65 let)

Léčba velkých depresivních epizod

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

Léčba panické poruchy

Zahajovací dávka je 10 mg jednou denně. Po jednom týdnu lze dávku zvýšit na 20 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta ji lze zvýšit na maximálně 40 mg denně. Dávky nad 30 mg se smějí podávat pouze po pečlivém uvážení.

Pediatrická populace

Citalopram se u dětí a dospívajících do 18 let věku nemá užívat (viz bod 4.4).

Snížená funkce ledvin

Pokud má pacient mírnou až středně těžkou poruchu funkce ledvin, není úprava dávkování potřebná. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min, viz bod 5.2) se doporučuje opatrnost.

Snížená funkce jater

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

Tyto pacienty je nutno klinicky sledovat.

Pomalí metabolizátoři, pokud jde o 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).

Abstinenční příznaky pozorované při vysazení SSRI

Léčba nesmí být přerušena náhle. Při vysazování léčby citalopramem se dávka musí snižovat postupně po dobu nejméně jednoho nebo dvou týdnů, aby se snížilo riziko vzniku reakcí z vysazení (viz bod 4.4 a bod 4.8). Pokud se po snížení dávky nebo při vysazování léčby objeví nesnesitelné příznaky, lze uvažovat o návratu k předchozí předepsané dávce.

Lékař pak může pokračovat ve snižování dávky, ale mnohem pozvolněji.

Při různých dávkovacích režimech je nutno předepisovat vhodné síly.

Způsob podání

Citalopram je nutno podávat jako jednu perorální dávku buď ráno nebo večer. Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla, ale vždy se zapíjejí tekutinou.

4.3 Kontraindikace

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

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO): Některé případy vykazovaly rysy připomínající serotoninový syndrom.

Citalopram se nesmí podávat pacientům, kteří užívají inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) včetně selegilinu v denních dávkách vyšších 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), jak je specifikována v souhrnu údajů o přípravku k reverzibilnímu inhibitoru monoaminoxidázy. Inhibitory monoaminoxidázy nesmí být nasazeny po dobu sedmi dnů po přerušení léčby citalopramem (viz bod 4.5).

Citalopram je kontraindikován v kombinaci s linezolidem, pokud nejsou k dispozici zařízení k pečlivému sledování a monitorování krevního tlaku (viz bod 4.5).

Citalopram je kontraindikován u pacientů se známým prodloužením QT intervalu nebo s vrozeným syndromem 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

Citalopram se při léčbě dětí a dospívajících do 18 let nemá používat. 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 antidepresivou v porovnání s osobami, kterým bylo podáváno placebo. Jestliže je však na základě klinické potřeby rozhodnutí o léčbě přijato, pak pacient musí být pečlivě sledován s ohledem na výskyt sebevražedných symptomů.

Kromě toho 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 antidepresivou 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 jako nežádoucí reakce pozorována hyponatremie, pravděpodobně v důsledku nepřiměřeného uvolňování antidiuretického hormonu (syndrom SIADH), která obvykle vymizí po ukončení terapie. Riziko se zdá být obzvláště vysoké u starších žen.

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 během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby nemusí projevit, musí 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 spojena se zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou tato onemocnění probíhat společně s depresivní poruchou. Proto by měla při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami platit stejná bezpečnostní opatření, jako při léčbě depresivní poruchy.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo pacienti, kteří před zahájením léčby vykazují významný stupeň sebevražedných myšlenek, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných s antidepresivy u dospělých pacientů trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti, a zvláště ti, u nichž je zvýšené riziko, musí být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) musí 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 spojeno s rozvojem akatizie, která je charakterizována subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou častého pohybu, což je často doprovázeno 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 anamnézou mánie/hypománie může dojít k přesmyku do mánické fáze. Pokud pacient přejde do mánické fáze, citalopram musí být vysazen.

Záchvaty

Záchvaty jsou potenciálním rizikem u antidepresiv. Podávání citalopramu by mělo být ukončeno, pokud se u pacienta objeví záchvaty. U pacientů s nestabilní epilepsií je třeba se vyhnout podávání citalopramu a pacienti s kontrolovanou epilepsií musí být pečlivě sledováni. Citalopram by měl být vysazen, pokud se zvýší četnost záchvatů.

Diabetes

U pacientů s diabetem 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. Na vznik tohoto stavu může poukazovat kombinace příznaků jako je neklid, třes, myoklonie a hypertermie. Léčba citalopramem musí být okamžitě vysazena a musí být zahájena symptomatická léčba.

Serotonergně působící léčivé přípravky

Citalopram by neměl být podáván současně s léčivými přípravky, které mají serotonergní účinky, jako je sumatriptan nebo jiné triptany, tramadol, buprenorfin, oxitriptan a tryptofan.

Krvácení

Při užívání SSRI byla hlášena prodloužená doba krvácení a/nebo poruchy krvácivosti, jako například ekchymóza, gynekologická krvácení, krvácení do gastrointestinálního traktu a jiná kožní nebo slizniční krvácení (viz bod 4.8). Při podávání SSRI pacientům je nutná opatrnost zejména při souběžném podávání účinných látek, které ovlivňují funkci krevních destiček nebo jiných účinných látek zvyšujících riziko krvácení, stejně jako u pacientů s krvácivými poruchami 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 současným podáváním SSRI a ECT jsou omezené a proto je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Třezalka tečkovaná

Při současném užívání citalopramu a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může být častější výskyt nežádoucích reakcí. Citalopram a přípravky obsahující třezalku tečkovanou by proto neměly být podávány současně (viz bod 4.5).

Abstinenční příznaky pozorované při přerušení léčby SSRI

Abstinenční příznaky jsou při vysazení léčby běžné, zejména v případě náhlého vysazení (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 vzniku abstinčních příznaků může záviset na několika faktorech, mezi něž patří délka léčby, dávka a rychlost snižování dávky. Nejčastěji byly po vysazení hlášeny závratě, senzorické poruchy (včetně parestézií a pocitu elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, třes, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy vidění. Obecně jsou tyto příznaky mírné až středně závažné, u některých pacientů však jejich intenzita může být vysoká.

Tyto příznaky se obvykle vyskytují během několika prvních dnů vysazování léčby, nicméně velmi vzácně byly hlášeny i u pacientů, kteří neúmyslně vynechali dávku.

Obvykle tyto příznaky samovolně vymizí do dvou týdnů, i když u některých pacientů může být doba jejich trvání delší (2 až 3 měsíce nebo více). Proto se doporučuje, aby při vysazování léčby byla dávka citalopramu snižována postupně během několika týdnů nebo měsíců podle potřeb pacienta (viz bod 4.2 „Abstinenční příznaky pozorované při vysazení SSRI“).

Psychóza

Léčba psychotických pacientů s depresivními epizodami může zesílit psychotické příznaky.

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 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.

Glaukom s uzavřeným úhlem

SSRI, včetně citalopramu, mohou ovlivnit velikost zornice, což vede k mydriáze. Tento mydriatický účinek má potenciál zúžit oční úhel, což vede ke zvýšení nitroočního tlaku a glaukomu s uzavřeným úhlem, zvláště u predisponovaných pacientů. Citalopram se proto u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem nebo s glaukomem v anamnéze musí používat opatrně.

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.

Další upozornění a opatření

Citalopram je nutno předepisovat v nejnižším účinném množství, aby se minimalizovalo riziko předávkování.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

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

Kontraindikované kombinace

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) atd. kontraindikováno.

Inhibitory MAO

Současné užití citalopramu a inhibitorů MAO může vyvolat závažné nežádoucí účinky včetně vzniku 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 MAOI selegilinu a reverzibilních MAOI linezolidu (neselektivní) a moklobemidu (selektivní vůči typu A) a rovněž u pacientů, u kterých byly nedávno vysazeny SSRI a bylo zahájeno podávání IMAO.

Některé případy se vyznačovaly příznaky podobnými serotoninovému syndromu. Symptomy interakce léčivé látky s IMAO jsou: agitovanost, třes, myoklonie a hypertermie.

Pokud by stav progredoval bez zásahu, může být smrtelný v důsledku rhabdomyolýzy, centrální hypertermie s akutním multiorgánovým selháním, deliriem a kómatem (viz bod 4.3).

Pimoqid

Současné podání jedné dávky pimozidu 2 mg osobám léčeným racemickým citalopramem 40 mg/den po dobu 11 dnů způsobilo vzrůst AUC a C_{max} pimozidu, i když tento účinek nebyl konzistentní v rámci celé studie. Současné podání pimozidu a citalopramu způsobilo střední vzrůst QTc intervalu o přibližně 10 ms. Vzhledem k těmto interakcím zaznamenaným při nízké dávce pimozidu je současné podávání citalopramu a pimozidu kontraindikováno.

Kombinace vyžadující zvláštní pozornost

Selegilin (selektivní inhibitor MAO-B)

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

interakce. Současné podávání citalopramu a selegilinu (v dávce vyšší než 10 mg denně) je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Serotonergně působící přípravky

Lithium a tryptofan

V klinických studiích nebyly zaznamenány farmakodynamické interakce při současném podávání citalopramu a lithia. Byly však zaznamenány případy zesílení účinku SSRI při současném užívání s lithiem nebo tryptofanem, proto musí současné užívání citalopramu s těmito přípravky probíhat za zvýšené opatrnosti. Jako obvykle by mělo pokračovat pravidelné monitorování hladin lithia.

Současné podávání se serotoninergními léčivy (např. tramadol, buprenorfin, sumatriptan nebo jiné triptany, oxitriptan a tryptofan) může vést k zesílení účinků na 5-HT receptorech. Dokud nebudou k dispozici další informace, současné podávání citalopramu a 5-HT agonistů, jako je sumatriptan a další triptany, se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Třezalka tečkovaná

Mezi přípravky 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 zkoumány.

Krvácení

Opatrnost je nutná u pacientů souběžně léčených antikoagulancii (jako je warfarin), přípravky ovlivňujícími funkci krevních destiček, jako jsou nesteroidní antirevmatika, kyselina acetylsalicylová, dipyridamol a tiklopidin či jiná léčiva (např. atypická antipsychotika, fenothiaziny, tricyklická antidepresiva), která mohou zvýšit riziko krvácení (viz bod 4.4).

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

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

Alkohol

Mezi citalopramem a alkoholem nebyly prokázány žádné farmakodynamické ani farmakokinetické interakce. Kombinace alkoholu a citalopramu se však nedoporučuje.

Léčivé přípravky vyvolávající hypokalemii/hypomagnesemii

Je třeba opatrnosti při současném užívání léčivých přípravků, které vyvolávají hypokalemii/hypomagnesemii, protože tyto stavy zvyšují riziko maligních arytmií (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky snižující záchvatový práh

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) mohou snižovat záchvatový práh. Při souběžném užívání jiných léčivých přípravků, které mohou snižovat záchvatový práh (např. antidepresiva (tricyklická, SSRI), neuroleptika (fenotiaziny, thioxanteny a butyrofenony), meflochin, bupropion a tramadol) je nutná opatrnost.

Farmakokinetické interakce

Metabolismus citalopramu na demethylcitalopram je zprostředkován izoenzymy cytochromového systému P450, a to CYP2C19 (přibližně 38 %), CYP3A4 (přibližně 31 %) a CYP2D6 (přibližně 31 %). Vzhledem k tomu, že je citalopram metabolizován více než jedním cytochromovým systémem, je inhibice jeho metabolismu málo pravděpodobná, jelikož inhibice jednoho enzymu může být kompenzována jiným enzymem. Proto je při současném podávání citalopramu s jinými léčivými přípravky velmi malá pravděpodobnost vzniku farmakokinetické interakce.

Jídlo

Nebyl zaznamenán vliv jídla na absorpci a jiné farmakokinetické vlastnosti citalopramu.

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 farmakokinetické interakce (viz také výše).

Cimetidin

Cimetidin, známý jako enzymový inhibitor, způsobil mírné zvýšení průměrné hladiny citalopramu v ustáleném stavu. Při podávání vysokých dávek citalopramu v kombinaci s vysokými dávkami cimetidinu se doporučuje opatrnost.

Souběžné podávání escitalopramu (aktivní enantiomer citalopramu) s omeprazolem v dávce 30 mg jednou denně (omeprazol je inhibitorem CYP2C19) vedlo ke středně silnému (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

Escitalopram (aktivní enantiomer citalopramu) je inhibitorem enzymu CYP2D6. Opatrnost je vhodná při souběžném podávání escitalopramu s léčivými přípravky metabolizovanými převážně tímto enzymem a s úzkým terapeutickým indexem, jako je např. flekainid, propafenon a metoprolol (při podávání u pacientů se srdečním selháním), nebo u některých léčivých přípravků účinkujících na CNS a metabolizovaných převážně enzymem CYP2D6, například antidepresiva jako je desipramin, klomipramin a nortriptylin nebo antipsychotika jako je risperidon, thioridazin a haloperidol. Může být nutná úprava dávek. Souběžné podávání s metoprololem vedlo ke dvojnásobnému vzestupu plazmatických hladin metoprololu, ale statisticky významně se neprohloubil účinek 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 rytmus zdravých dobrovolníků.

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

Levopromazin, digoxin, karbamazepin

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

Mezi citalopramem a levomepromazinem, digoxinem nebo karbamazepinem a jeho metabolitem epoxidem karbamazepinu nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce (což naznačuje, že citalopram nezpůsobuje indukci ani inhibici P-glykoproteinu).

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.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Publikované údaje o těhotných ženách (více než 2500 expozic) neukázaly malformační embryo/neonatální toxicitu. Citalopram se však během těhotenství nesmí užívat, ledaže by to bylo nezbytně nutné a smí se tak stát pouze po pečlivém zvážení poměru rizika a prospěšnosti.

Pokud matka užívala citalopram až do vysokého stupně těhotenství, zejména do třetího 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 tíseň, cyanóza, apnoe, záchvaty křečí, teplotní nestabilita, potíže s příjmem potravy, zvracení, hypoglykémie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, třes, neklid, podrážděnost, letargie, soustavný pláč, somnolence a potíže se spánkem. Tyto příznaky mohou být způsobeny buď některými serotoninergními účinky nebo abstinenčními příznaky. 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 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 je vylučován do mateřského mléka. Odhaduje se, že dávka požitá kojencem je přibližně 5 % z dávky podané matce, vztaženo k její hmotnosti (mg/kg). U novorozenců nebyly pozorovány žádné nebo jen malé reakce. Dostupné informace však nejsou dostačující ke zhodnocení rizika pro dítě. Doporučuje se zvýšená opatrnost.

Mužská 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 Vitabalans má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Léky účinkující na psychiku mohou snížit schopnost rozhodovat se a 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.

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

Nežádoucí účinky související s léčbou SSRI a/nebo citalopramem zaznamenané buď u $\geq 1\%$ pacientů v dvojité zaslepených studiích kontrolovaných placebem nebo po uvedení přípravku na trh, jsou popsány níže dle MedDRA klasifikace, dle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu.

Klasifikace četnosti nežádoucích účinků je následující:

- 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).

<u>Třídy orgánových systémů dle MedDRA</u>	<u>Četnost</u>	<u>Upřednostňovaný pojem</u>
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
	Vzácné	Hyponatremie (viz bod 4.4)
	Není známo	Hypokalemie
Psychiatrické poruchy	Časté	Agitovanost, pokles libida, úzkost, 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, závrať, 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	Zrakové poruchy
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Tinnitus
Srdeční poruchy	Méně časté	Bradykardie, tachykardie
	Není známo	Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu,

		ventrikulární arytmie včetně torsade de pointes
Cévní poruchy	Vzácné	Hemoragie
	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, obstipace
	Není známo	Gastrointestinální krvácení (včetně rektálního krvácení)
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	Kopřivka, alopecie, exantém, purpura, fotosenzitivita
	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, poruchy 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, provedené zejména u pacientů ve věku 50 let a starších, prokázaly u pacientů léčených SSRI a tricyklickými antidepresivy zvýšené riziko zlomenin kostí. Mechanismus vedoucí k tomuto riziku není znám.

Prodloužení intervalu QT

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 nebo jiným srdečním onemocněním (viz body 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 a 5.1).

Abstinenční příznaky pozorované při přerušení léčby SSRI

Vysazení citalopramu (zejména náhlé přerušení) často vede ke vzniku abstinčních příznaků. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestézie), poruchy spánku (včetně nespavosti a intenzivních

snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, třes, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy vidění se vyskytly nejčastěji. Tyto příznaky jsou obvykle mírně až středně závažné a zpravidla samovolně vymizí; u některých pacientů však mohou závažné a/nebo dlouhotrvající. Proto se při ukončení léčby citalopramem doporučuje postupné snižování dávek (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání a bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

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 prostřednictvím

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 vyskytly, většina fatálních případů však zahrnovala předávkování souběžnou medikací.

Symptomy předávkování

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

Postup

Specifické antidotum citalopramu není známo. Léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Mělo by být zváženo podání aktivního uhlí, osmoticky působícího laxativa (jako je síran sodný) a výplach žaludku. Při poruše vědomí by měl být pacient intubován. Je doporučeno monitorování činnosti srdce (EKG) a vitálních funkcí.

U pacientů s městnavým srdečním selháním/bradyarytmií, 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: selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

ATC kód: N06AB04

Citalopram je antidepresivum se silným a selektivním inhibičním účinkem na příjem 5-hydroxytryptaminu (5-HT, serotonin).

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Tolerance k inhibičnímu účinku citalopramu na vychytávání 5-HT se při dlouhodobém podávání nedostavuje. Antidepresivní účinek pravděpodobně souvisí se specifickou inhibicí zpětného vychytávání serotoninu v mozkových neuronech.

Citalopram nemá téměř žádné účinky na vychytávání noradrenalinu, dopaminu a kyseliny gamaaminomáselné v neuronech. Citalopram nevykazuje žádnou nebo jen velmi malou afinitu k cholinergním a histaminovým receptorům a k různým adrenergním, serotoninergním a dopaminergním receptorům.

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

V dvojitě zaslepené placebem kontrolované EKG studii u zdravých dobrovolníků byla změna oproti počáteční hodnotě QTc (měřena s korekcí dle Fridericia) 7,5 (90% CI 5,9-9,1) ms při dávce 20 mg/den a 16,7 (90% CI 15,0-18,4) ms při dávce 60 mg/den (viz 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 se dosáhne 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 až 17 l/kg. Vazba citalopramu a jeho metabolitů na plazmatické proteiny je nižší než 80 %.

Biotransformace

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

Hlavním enzymem, který se podílí na metabolizaci přípravku, je CYP2C19. Je možné, že do jisté míry přispívají enzymy CYP3A4 a CYP2D6.

Eliminace

Plazmatický poločas je přibližně 36 hodin (28 až 42 hodin). Po systémovém podání je plazmatická clearance přibližně 0,3 až 0,4 l/min, přičemž po perorálním podání je plazmatická clearance přibližně 0,4 l/min. Citalopram je eliminován převážně játry (85 %), částečně však (15 %) rovněž ledvinami. Z podaného množství citalopramu se 12 až 23 % vylučuje v nezměněné podobě močí. Jaterní clearance je přibližně 0,3 l/min a renální clearance je 0,05 až 0,08 l/min.

Koncentrací rovnovážného stavu se dosáhne přibližně za 1 až 2 týdny. Byl prokázán lineární vztah mezi plazmatickou hladinou v rovnovážném stavu a podanou dávkou. Při dávce 40 mg denně se dosahuje průměrné plazmatické koncentrace přibližně 300 nmol/l. Mezi plazmatickými koncentracemi citalopramu a terapeutickou odpovědí nebo vedlejšími účinky neexistuje jasný vztah.

Charakteristiky určitých skupin pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů byly v důsledku snížené rychlosti metabolismu zjištěny vyšší hodnoty plazmatického poločasu a nižší clearance. Systémová expozice escitalopramu je u starších osob ve srovnání se zdravými mladými dobrovolníky přibližně o 50 % vyšší (viz bod 4.2).

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 rovnovážném stavu při dané dávce jsou přibližně dvojnásobné.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně sníženou funkcí ledvin je citalopram je eliminován pomaleji, bez významného účinku na farmakokinetiku citalopramu. V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.2).

Polymorfismus

Bylo pozorováno, že pomalí metabolizátoři, pokud jde o CYP2C19, mají dvakrát vyšší plazmatické koncentrace escitalopramu v porovnání s rychlými metabolizátory. U pomalých metabolizátorů, pokud jde o CYP2D6, nebyly pozorovány žádné relevantní změny v expozici (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, farmakologie, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Po opakovaném podání potkanům byla pozorována fosfolipidóza některých orgánů. Účinek byl po vysazení reverzibilní. Akumulace fosfolipidů byla v dlouhodobých studiích na zvířatech pozorována u mnoha kation-amfofilních léčiv. 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

Mikrokrystalická celulóza
Mannitol (E421)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát
Polydextrosa
Hypromelosa
Oxid titaničitý
Makrogol

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

10, 14, 20, 30, 60 a 100 tablet v blistru (PVC/PVdC/Al).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30/111/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 2. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 1. 10. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 4. 2024