

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Citalopram +pharma 20 mg
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Citalopram +pharma 20 mg: 1 potahovaná tableta obsahuje citaloprami hydrobromidum 24,99 mg, což odpovídá citalopramum 20 mg.

Úplný seznam pomocných látek – viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Citalopram +pharma 20 mg: kulaté, bílé bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách a na bočních stěnách, o průměru 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba depresivních epizod.

Léčba panické poruchy s agorafobií nebo bez ní.

4.2 Dávkování a způsob podání

Citalopram se podává v jedné perorální dávce, ráno nebo večer.

Tablety se mohou užívat s jídlem nebo bez jídla, zapíjejí se tekutinou.

Děti a dospívající (nad 18 let):

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

Léčba depresivních epizod:

Dospělí:

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 lze očekávat antidepressivní účinek přípravku nejméně za 2 týdny. V léčbě se pokračuje až do doby, kdy je pacient bez symptomů 4 – 6 měsíců.

Léčba panické poruchy:

Dospělí:

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

Starší pacienti (nad 65 let):

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

Snížená funkce ledvin:

U pacientů s mírným až středně těžkou poruchou funkce ledvin není zapotřebí dávku upravovat. Nejsou k dispozici informace o léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 20 ml/min., viz bod 4.4).

Snížená funkce jater:

Pro pacienty s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je úvodní doporučená denní dávka 10 mg po dobu prvních dvou týdnů léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné zvýšit dávku až na maximální denní dávku 20 mg. U pacientů se závažnou poruchou jaterní funkce 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 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 ukončení léčby SSRI

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- IMAO (inhibitory monoaminoxidázy)
 - Některé případy s rysy připomínajícími serotoninový syndrom.
 - Citalopram se nesmí podávat pacientům užívajícím inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) včetně selegilinu v denních dávkách nad 10 mg denně.
 - Citalopram se nesmí podávat po dobu 14 dní od vysazení ireverzibilního IMAO nebo po stanovenou dobu po vysazení reverzibilního IMAO (Reverzibilní inhibitory Monoamino Oxidázy typu A, RIMA), která je uvedena v preskripčních informacích příslušného RIMA. IMAO se nesmí nasadit po dobu 7 dní od vysazení citalopramu (viz bod 4.5).
- Citalopram je kontraindikován v kombinaci s linezolidem, ledaže by bylo k dispozici zařízení k pečlivému sledování a monitorování krevního tlaku (viz 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 zvláštní opatření pro použití

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

Použití u dětí a dospívajících do 18 let

Citalopram +pharma by neměl být použit k terapii dětí a dospívajících do 18 let. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, pak by měl být pacient 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.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevražd (příhod souvisejících se sebevraždou). Toto riziko přetrvává, dokud není dosaženo významné remise. Jelikož se zlepšení stavu nemusí projevit během několika prvních nebo i více týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě monitorováni, dokud takové zlepšení nenastane. Z obecné klinické zkušenosti s léčbou antidepressivy vyplývá, že v časných stádiích zotavování se může riziko sebevraždy zvýšit.

Také další psychické poruchy, u nichž je Citalopram +pharma předepisován, mohou být rovněž spojeny 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 výskyt příhod souvisejících se sebevraždou, a ti kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před začátkem léčby, jsou vystaveni vyššímu riziku sebevražedných myšlenek nebo pokusů a měli by být během léčby pečlivě monitorováni. Metaanalýza 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 antidepressivy.

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Akatizie/psychomotorický neklid

Léčba SSRI/SNRI je spojována s rozvojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo úzkost způsobujícím neklidem a potřebou pohybu, často spojenými s neschopností zůstat sedět či stát. Pravděpodobnost výskytu je nejvyšší během prvních několika týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může být zvýšení dávky škodlivé.

Diabetes

U pacientů s diabetem mohou SSRI pozměnit kontrolu glykémie. Může být zapotřebí upravit dávku inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik.

Záchvaty křečí

Záchvaty křečí jsou potenciálním rizikem spojeným s antidepressivy. Jestliže se u pacienta objeví záchvaty, léčba citalopramem se musí přerušit.

U pacientů s nestabilní epilepsií je nutné se vyhnout léčbě citalopramem a pacienti s kontrolovanou epilepsií se při užívání citalopramu musí pravidelně sledovat. Jestliže dojde ke zvýšení frekvence záchvatů, používání citalopramu se přerušuje.

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby SSRI

Příznaky z vysazení se běžně vyskytují při ukončování léčby, obzvláště pokud je přerušeno náhle (viz bod 4.8). V klinickém hodnocení prevence recidivy s citalopramem, byly nežádoucí příhody po ukončení aktivní léčby zaznamenány u 40 % pacientů oproti 20 % u pacientů, kteří v léčbě citalopramem pokračovali.

Riziko výskytu příznaků z vysazení závisí na několika faktorech: délka léčby, dávka užitá během léčby a rychlost snižování dávky. Nejčastěji byly hlášeny 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 nestabilita, podrážděnost a poruchy vidění. 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 též 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 či déle). Doporučuje se tedy při ukončování léčby vysazovat citalopram postupným snižováním dávky během několika týdnů nebo měsíců, dle individuální potřeby pacienta (viz "Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby SSRI" v bodu 4.2).

Elektrokonvulzní léčba (ECT)

Se současným užíváním citalopramu a elektrokonvulzivní léčby jsou jen omezené zkušenosti, proto se doporučuje opatrnost.

Mánie

Citalopram se má používat s opatrností u pacientů s anamnézou manicko-depresivní choroby. Může dojít ke změně směrem k manické fázi. U pacientů, u nichž se dostaví manická fáze, se musí citalopram vysadit.

Krvácení

Při léčbě SSRI byly popsány případy prodloužené doby krvácení nebo krvácivých poruch, jako jsou ekchymózy, gynekologická krvácení, gastrointestinální krvácení a jiné kožní nebo slizniční krvácení (viz bod 4.8). U pacientů léčených SSRI se doporučuje opatrnost, zejména při užívání těchto přípravků společně s léčivými látkami, které ovlivňují funkce destiček nebo jinými látkami, které mohou zvýšit riziko krvácení, a dále u pacientů s anamnézou krvácivých poruch (viz bod 4.5).

Serotoninový syndrom

Ve vzácných případech byl u pacientů užívajících SSRI hlášen serotoninový syndrom. Na rozvoj tohoto stavu může ukazovat kombinace symptomů, jako je agitovanost, třes, myoklonus a hypertermie. Je nutné ihned ukončit léčbu citalopramem a zahájit symptomatickou léčbu.

Serotoninergní léky

Citalopram se nesmí užívat současně s léčivými přípravky se serotoninergními účinky, jako je sumatriptan nebo jiné triptany, tramadol, oxitriptan a tryptofan.

Paradoxní úzkost

U některých pacientů s panickou poruchou může na začátku léčby dojít ke zhoršení symptomů úzkosti. Tato paradoxní reakce obvykle vymizí během prvních dvou týdnů po začátku. Ke snížení pravděpodobnosti paradoxního anxiogenního účinku se doporučuje nízká zahajovací dávka (viz bod 4.2).

Psychóza

Léčba psychotických pacientů s epizodami deprese může zhoršit psychotické symptomy.

Hyponatrémie

Vzácně byla během užívání SSRI hlášena hyponatrémie, pravděpodobně v důsledku neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), která obvykle po ukončení léčby ustoupila. Zvláště ohroženy se zdají být starší pacienti ženského pohlaví.

Třezalka tečkovaná

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

Titrace dávky

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

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 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

Přípravky ze skupiny SSRI, včetně citalopramu, mohou mít vliv na velikost zornice s výslednou mydriázou. Tento mydriatický účinek může zúžit zorný úhel s výsledným zvýšením nitroočního tlaku a glaukomem s uzavřeným úhlem, obzvláště u predisponovaných pacientů. Proto musí být citalopram užíván s opatrností u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem nebo s glaukomem v anamnéze.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Na farmakodynamické úrovni byly hlášeny případy serotoninového syndromu při podávání citalopramu s moklobemidem a buspironem.

Kontraindikované kombinace

Inhibitory MAO

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

Byly pozorovány případy závažných a někdy fatálních reakcí u pacientů, kteří dostávali SSRI v kombinaci s inhibitorem monoaminoxidázy (MAO), včetně ireversibilního MAO selegilinu a reverzibilního MAO linezolidu a moklobemidu a u pacientů, kteří v nedávné době vysadili SSRI a zahájili léčbu MAO.

Některé případy měly typické rysy serotoninového syndromu. Symptomy serotoninového syndromu jsou: hypertermie, tremor, výrazné pocení, rigidita, myoklonus, autonomní nestabilita s možným rychlým kolísáním životních funkcí, zmatenost, podrážděnost a agitovanost. Jestliže obtíže progredují, pak tento stav může být z důvodů rhabdomyolýzy, centrální hypertermie s akutním multiorgánovým selháním, deliria a kómatu bez lékařské intervence fatální.

Prodloužení QT intervalu

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

Pimozid

Společné podání jednotlivé dávky 2 mg pimozidu zdravým dobrovolníkům, kteří byli léčeni racemickým citalopramem v dávce 40 mg/den po dobu 11 dní, vedlo ke zvýšení AUC a C_{max} pimozidu, nikoli však v rámci studie konzistentně. Současné podávání pimozidu a citalopramu vedlo ke střední hodnotě prodloužení intervalu QTc o přibližně 10 ms. Vzhledem k tomu, že interakce byly pozorovány po nízké dávce pimozidu, je společné podávání citalopramu a pimozidu kontraindikováno.

Kombinace vyžadující opatrnost

Selegilin (selektivní inhibitor MAO-B)

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

Serotoninergní léčivé přípravky

Lithium a tryptofan: v klinických studiích, kde byl citalopram podáván spolu s lithiem, nebyly zjištěny žádné farmakodynamické interakce. Existují však hlášení zvýšeného účinku, pokud se SSRI podávají v kombinaci s lithiem nebo tryptofanem, a proto je při současném podávání citalopramu s těmito dvěma látkami potřeba zvýšené opatrnosti. Hladina lithia by měla být rutinně kontrolována jako obvykle.

Souběžné podávání serotoninergních léčivých přípravků (např. tramadolu, sumatriptanu) může vést ke zvýšení účinků souvisejících s 5-HT. Do doby, než budou k dispozici další informace, se nedoporučuje současné používání citalopramu a agonistů 5-HT, jako je sumatriptan a další triptany (viz bod 4.4).

Krvácení

Opatrnost je nutná u pacientů, kteří jsou současně léčeni antikoagulancii, přípravky ovlivňujícími funkci destiček, např. nesteroidními antirevmatiky (NSAID), kyselinou acetylsalicylovou, dipyridamolem a tiklopidinem nebo dalšími přípravky (např. atypická antipsychotika), které mohou zvyšovat riziko krvácení (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky snižující křečový práh

SSRI mohou snižovat křečový práh. Při současném podávání jiných léčivých přípravků schopných snížit křečový práh (např. antidepresiva [SSRI], neuroleptika [butyrofenony, thioxantheny]), meflochin, bupropion a tramadol) se doporučuje opatrnost.

Elektrokonvulzivní léčba (ECT)

Klinické studie stanovující rizika nebo přínosy kombinovaného používání elektrokonvulzivní léčby (ECT) a citalopramu nejsou k dispozici (viz bod 4.4).

Třezalka tečkovaná

Nežádoucí účinky mohou být častější při současném užívání citalopramu a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (viz bod 4.4). Farmakokinetické interakce nebyly studovány.

Alkohol

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

Léčivé přípravky způsobující hypokalémii/hypomagnezémii

Při souběžném užívání přípravků, které způsobují hypokalémii/hypomagnezémii je nutná opatrnost, protože takové užívání zvyšuje riziko maligních arytmií (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Biotransformace citalopramu na demethylcitalopram je zprostředkována izoenzymy cytochromu P450 CYP2C19 (přibližně 38 %), CYP3A4 (přibližně 31 %) a CYP2D6 (přibližně 31 %). Skutečnost, že citalopram je metabolizován více než jedním CYP znamená, že inhibice jeho biotransformace je méně pravděpodobná, protože inhibice jednoho enzymu může být kompenzována enzymem jiným. Proto

souběžné podávání citalopramu s jinými léčivými přípravky v klinické praxi vykazuje velmi nízkou pravděpodobnost možnosti farmakokinetické interakce.

Jídlo

Ovlivnění absorpce a jiných farmakokinetických vlastností citalopramu příjmem potravy nebylo hlášeno.

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku citalopramu

Souběžné podávání s ketokonazolem (což je významný inhibitor CYP3A4) farmakokinetiku citalopramu nenarušovalo.

Lithium

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

Cimetidin, omeprazol a další inhibitory CYP2C19

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

Důsledkem souběžného podávání escitalopramu (aktivního enantiomeru citalopramu) s omeprazolem v dávce 30 mg jednou denně (omeprazol je inhibitorem CYP2C19), byl střední (přibližně 50%) nárůst plasmatických koncentrací escitalopramu. Proto je tedy při souběžném podávání inhibitorů CYP2C19 (například omeprazol, esomeprazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) nebo cimetidinu nutná opatrnost. Na základě monitorování nežádoucích účinků souběžné léčby může být nezbytné snížení dávky citalopramu.

Vliv citalopramu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

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

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

Farmakokinetické interakce založené na vazbě na plasmatické bílkoviny se nepředpokládají.

Inhibitory CYP2D6

Escitalopram (aktivní enantiomer citalopramu) je inhibitorem enzymu CYP2D6. Při současném používání citalopramu s léčivými přípravky, které jsou převážně metabolizovány tímto enzymem, a které mají úzký terapeutický index, např. flekainid, propafenon a metoprolol (při použití při srdečním selhání), nebo některými léky působícími na CNS, které jsou převážně metabolizovány CYP2D6, např. antidepressiva, jako jsou desipramin, klomipramin a nortriptylin nebo antipsychotika jako risperidon, thioridazin a haloperidol, se doporučuje opatrnost. Může být potřebná úprava dávkování. Souběžné podávání s metoprololem vedlo k dvojnásobnému zvýšení plasmatické hladiny metoprololu, nicméně u zdravých dobrovolníků nebylo zvýšení účinku metoprololu na krevní tlak a srdeční rytmus statisticky významné.

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 imipraminu s citalopramem byl pozorován vzestup plasmatické koncentrace desipraminu. Může být nezbytné snížit dávku desipraminu.

Levomepromazin, digoxin, karbamazepin

Nebyly pozorované žádné farmakokinetické interakce mezi citalopramem a levomepromazinem nebo digoxinem (naznačující, že citalopram neindukuje ani neinhibuje P-glykoprotein) nebo karbamazepinem a jeho metabolitem karbamazepin-epoxidem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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.

Těhotenství

Velké množství údajů o těhotných ženách (více než 2500 vystavených výsledků) nenaznačuje žádnou malformační fetoneonatalní toxicitu. Nicméně, citalopram by měl být v těhotenství užíván, jen pokud je to nezbytně nutné a pouze po důkladném zvážení poměru rizika/přínosu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stádiu, může zvýšit riziko vzniku perzistentní 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.

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

Existují zprávy o symptomech z vysazení u novorozenců, jejichž matky užívaly v těhotenství selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.

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, tremor, nervozita, podrážděnost, letargie, soustavný pláč, somnolence a potíže se spánkem. Tyto příznaky mohou být způsobeny buď serotoninergními účinky nebo abstinenčními příznaky. Ve většině případů začínají komplikace okamžitě nebo brzy (< 24 hodin) po porodu.

Kojení

Citalopram se vylučuje do mateřského mléka. Odhaduje se, že kojené dítě může dostávat asi 5% denní dávky matky, související s její hmotností (v mg/kg). U dětí nebyly pozorovány žádné nebo jen malé účinky. Stávající informace jsou však pro posouzení rizika pro dítě nedostatečné. Doporučuje se opatrnost. Výhody kojení by měly převážit nad potenciálními nežádoucími účinky pro dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Citalopram má mírný až středně významný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravky působící na psychiku mohou snižovat schopnost činit rozhodnutí a reagovat na akutní situace. Pacienti by měli být o těchto účincích informováni a upozorněni na to, že jejich schopnost řídit automobil nebo obsluhovat stroje může být ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované u citalopramu jsou obvykle mírné a přechodné. Nejčastěji se vyskytují v prvních týdnech léčby a obvykle ustupují spolu se zlepšením depresivního stavu.

Byly zjištěny následující nežádoucí účinky: zvýšené pocení, sucho v ústech, nespavost, ospalost, průjem, nevolnost a únava.

Tabulka uvádí procento nežádoucích účinků spojených se SSRI a/nebo citalopramem, pozorované buď u $\geq 1\%$ pacientů v dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích nebo po uvedení na trh. Četnosti jsou definovány podle konvence stanovování četnosti MedDRA takto: 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 ($\leq 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů MedDRA	ČETNOST	POUŽÍVANÝ POJEM
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivita, anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Není známo	Neadekvátní sekrece ADH
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Pokles chuti k jídlu, úbytek na váze, anorexie
	Méně časté	Zvýšení chuti k jídlu, přibývání na váze
	Vzácné	Hyponatrémie
	Není známo	Hypokalémie
Psychiatrické poruchy	Časté	Agitovanost, pokles libida, úzkost, nervozita, stavy zmatenosti, abnormální orgasmus (ženy), abnormální sny, apatie
	Méně časté	Agresivita, depersonalizace, halucinace, mánie, euforie, zvýšení libida
	Není známo	Panická úzkost, bruxismus, neklid, sebevražedné představy, sebevražedné chování ²
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Somnolence, insomnie, bolesti hlavy
	Časté	Tremor, parestézie, závrať, poruchy soustředění, migréna, amnézie
	Méně časté	Synkopa
	Vzácné	Záchvat křečí typu grand mal, dyskineze, poruchy vnímání chuti
	Není známo	Záchvaty křečí, serotoninový syndrom, extrapyramidová porucha, akatisie, poruchy pohybu
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 intervalu QT ¹ , supraventrikulární a ventrikulární arytmie, včetně torsade de pointes

Cévní poruchy	Časté	Hypertenze
	Vzácné	Krvácení
	Není známo	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Zívání, rinitida, sinusitida
	Méně časté	Kašel
	Není známo	Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Sucho v ústech, nevolnost
	Časté	Průjem, zvracení, zácpa, dyspepsie, bolesti břicha, flatulence, zvýšené slinění
	Není známo	Gastrointestinální krvácení (včetně krvácení z rekta)
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Hepatitida
	Není známo	Abnormální výsledky testů jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Zvýšené pocení
	Časté	Svědění
	Méně časté	Kopřivka, alopecie, vyrážka, purpura, fotosenzitivní reakce
	Není známo	Ekchymóza, angioedémy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové	Časté	Myalgie, artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Polyurie
	Méně časté	Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Impotence, poruchy ejakulace, neschopnost ejakulace Ženy: dysmenorea
	Méně časté	Ženy: menoragie
	Není známo	Ženy: metroragie Muži: priapismus, galaktorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
	Méně časté	Edém
	Vzácné	Pyrexie

Počet pacientů citalopram/placebo = 1346/545

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

² Případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování byly hlášeny během léčby citalopramem nebo časně po vysazení (viz bod 4.4).

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby SSRI

Ukončení léčby citalopramem (obzvláště náhlé) často vede k objevení příznaků z vysazení. Nejčastěji byly hlášeny závratě, smyslové poruchy (včetně parestázie a), poruchy spánku (včetně insomnie a

živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emoční nestabilita, podrážděnost a poruchy vidění. Tyto symptomy jsou obvykle mírné a spontánně odezní. U některých pacientů ale mohou být závažnější a/nebo trvat delší dobu. Není-li již léčba citalopramem dále nutná, doporučuje se její ukončení postupným snižováním dávky (viz bod 4.2 a 4.4).

Fraktury kostí

Epidemiologické studie, především provedené u pacientů ve věku 50 let a více, ukazují zvýšené riziko zlomenin kostí u pacientů užívajících SSRI a TCA. Mechanismus vedoucí k tomuto riziku není znám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Toxicita

Komplexní klinické údaje o předávkování citalopramem jsou omezené a často zahrnují současné předávkování jinými léčivy/alkoholem. Smrtelné případy předávkování citalopramem byly hlášeny s citalopramem samotným, ale většina smrtelných případů se týkala předávkování současně užívanými léky.

Příznaky

Při předávkování citalopramem byly pozorovány následující příznaky: křeče, tachykardie, ospalost, prodloužení intervalu QT, kóma, zvracení, třes, hypotenze, synkopa, srdeční zástava, nevolnost, serotoninový syndrom, agitovanost, bradykardie, závratě, raménková blokáda, prodloužení intervalu QRS, hypertenze, mydriáza, torsade de pointes, stupor, pocení, změny duševního stavu, cyanóza, hyperventilace, neuromuskulární hyperaktivita, hyperpyrexia a síňové a komorové arytmie. Rhabdomyolýza je vzácná.

Léčba

Specifické antidotum proti citalopramu není známo. Léčba má být symptomatická a podpůrná. Doporučuje se zvážit podání aktivního uhlí, osmotického projímadla (jako je síran sodný) a provedení výplachu žaludku. Při poruše vědomí musí být pacient intubován. Musí být monitorováno EKG a vitální funkce.

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 jaterním poškozením se v případě předávkování doporučuje monitorovat EKG.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidepressiva, ATC kód: N06A B04

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

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Při dlouhodobé léčbě nedochází ke vzniku tolerance vůči inhibičním účinkům citalopramu na vychytávání 5-HT. Antidepresivní účinek je pravděpodobně spojen se specifickou inhibicí vychytávání serotoninu v neuronech mozku.

Citalopram nemá téměř žádný účinek na vychytávání noradrenalinu, dopaminu a kyseliny gama-aminomáselné neurony. Citalopram nevykazuje žádnou nebo jen velmi malou afinitu vůči cholinergním, histaminergním a různým adrenergním, serotoninergním a dopaminergním receptorům. Citalopram je bicyklický derivát isobenzofuranu, který není chemicky příbuzný s tricyklickými nebo tetracyklickými antidepresivy nebo jinými antidepresivy na trhu. Hlavní metabolity citalopramu jsou rovněž selektivní inhibitory vychytávání serotoninu, i když v menším stupni. Nebylo popsáno, že by tyto 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 bod 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Citalopram se po perorálním podání rychle absorbuje. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo průměrně za 4 hodiny (1–7 hod.). Absorpce je nezávislá 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 bílkoviny je pod 80%.

Biotransformace:

Citalopram se metabolizuje na demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxid a deaminovaný derivát kyseliny propionové. Demethylcitalopram, didemethylcitalopram a citalopram-N-oxid jsou selektivní inhibitory vychytávání serotoninu, i když slabší než mateřská látka.

Hlavní enzym podílející se na metabolismu je CYP2C19. Je možný i určitý podíl CYP3A4 a CYP2D6.

Eliminace:

Plazmatický poločas je přibližně 1,5 dne. Po systémovém podání je plazmatická clearance přibližně 0,3 – 0,4 l/min. a po perorálním podání je plazmatická clearance přibližně 0,4 l/min. Citalopram se vylučuje zejména játry (85 %), avšak částečně (15 %) rovněž ledvinami. Z množství podaného citalopramu se 12 – 13 % vyloučí nezměněno močí. Jaterní clearance je přibližně 0,3 l/min. a renální clearance je 0,05 – 0,08 l/min.

Ustálených hladin v plazmě je dosaženo za 1 – 2 týdny. Byl prokázán lineární vztah mezi plazmatickými hladinami v ustáleném stavu a podanou dávkou. Při dávce 40 mg denně je dosaženo průměrné plazmatické koncentrace přibližně 300 nmol/l. Neexistuje jednoznačný vztah mezi plazmatickými hladinami citalopramu a terapeutickou odpovědí nebo nežádoucími reakcemi.

Charakteristiky u jednotlivých skupin pacientů

Starší pacienti (nad 65 let)

U starších pacientů byl pozorován delší plazmatický poločas a nižší clearance způsobené sníženým metabolismem.

Porucha funkce jater

U pacientů se sníženou funkcí jater progreduje vylučování citalopramu pomaleji. Plazmatický poločas citalopramu je přibližně dvakrát delší a plazmatické hladiny v ustáleném stavu jsou přibližně dvakrát vyšší v porovnání s pacienty s normální funkcí jater.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně těžce sníženou funkcí ledvin progreduje vylučování citalopramu pomaleji, aniž by to mělo významný dopad na farmakokinetiku citalopramu. Nejsou k dispozici informace o léčbě pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 20 ml/min.).

Polymorfismus

Bylo pozorováno, že pomalí metabolizátoři CYP2C19 mají dvojnásobnou plazmatickou koncentraci escitalopramu v porovnání s normálními metabolizátory. U pomalých metabolizátorů nebyly pozorovány významné změny v expozici vůči CYP2D6 (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U laboratorních zvířat nebyly zjištěny žádné důkazy o speciálních rizicích pro člověka.

Výsledky jsou založené na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů byla pozorována fosfolipidóza několika orgánů. Tento reverzibilní efekt je znám u několika lipofilních aminů a nesouvisí s morfologickými ani funkčními účinky. Klinický význam tohoto jevu není znám.

Studie embryotoxicity u potkanů prokázaly abnormality skeletu při vysokých dávkách toxických pro matku. Tyto účinky mohou pravděpodobně souviset s farmakologickou aktivitou, avšak mohou být nepřímým účinkem toxicity pro matku. Potenciální riziko u lidí 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:

Mannitol

Mikrokrytalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Hypromelóza

Makrogol 6000

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Tablety Citalopram +pharma 20 mg jsou baleny v blistrech z PVC/PVC/Al.

Velikosti balení: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 a 100 tablet.

Jednodávkový blistr 100x1 potahovaná tableta

HDPE lahvička s LDPE uzávěrem

Velikosti balení: 30, 60, 100, 250 anebo 500 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

+pharma arzneimittel gmbh, Hafnerstrasse 211, 8054 Graz, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Citalopram +pharma 20 mg: 30/379/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

5.10.2005/9.1.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

11.9.2013