

Sp. zn. sukls134999/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Citalopram Orion 10 mg potahované tablety

Citalopram Orion 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

10mg tableta: jedna tableta obsahuje citaloprami hydrobromidum odpovídající citalopramum 10 mg.

20mg tableta: jedna tableta obsahuje citaloprami hydrobromidum odpovídající citalopramum 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Monohydrát laktosy [přibližně 23 mg (10mg tableta) a přibližně 46 mg (20mg tableta)].

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Popis tablet:

10mg tableta: bílá, bikonvexní, kulatá, potahovaná tableta s označením A na jedné straně a 05 na straně druhé.

20mg tableta: bílá, bikonvexní, oválná, potahovaná tableta s označením A na jedné straně a 06 na straně druhé (půlicí rýha mezi 0 a 6). Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba depresivních epizod.

Léčba panické poruchy s agorafobií nebo bez ní.

Léčba obsedantně-kompulzivní poruchy.

Profylaxe rekurence depresivních epizod.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Deprese:

Dospělí:

Citalopram má 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.

Délka léčby:

Odpověď na léčbu se většinou dostaví po 2-4 týdnech léčby. Léčba antidepresivy je symptomatická, po dosažení remise je obvyklá délka léčby k prevenci relapsu nejméně 6 měsíců. U pacientů s periodickou (rekurentní) depresivní poruchou je potřebná udržovací léčba po dobu několika let k

prevenci dalších fází onemocnění.

Panická porucha:

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 možno dávku zvýšit až na maximální denní dávku 40 mg.

Délka léčby:

Maximálního účinku při léčbě panické poruchy se dosáhne asi po 3 měsících léčby. Dosažený účinek setrvává během udržovací léčby.

Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD):

Dospělí:

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

Délka léčby:

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

Profylaxe:

Délka profylaktické léčby je individuální, obvykle trvá několik let. Léčbu je nutné ukončovat opatrně, aby se předešlo možnému relapsu.

Starší pacienti (> 65 let):

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

Pediatrická populace

Citalopram se nemá podávat dětem a dospívajícím do 18 let věku (viz bod 4.4).

Snížená funkce ledvin:

Změna dávkování není nutná u nemocných s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. Opatrnost je doporučena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) (viz bod 5.2).

Snížená funkce jater:

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

Pomalí metabolizátoři 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).

Príznaky z vysazení pozorované při přerušení léčby:

Je třeba zamezit náhlému přerušení léčby. Při přerušení léčby citalopramem se dávka má postupně snižovat po dobu nejméně 1-2 týdnů, aby se snížilo riziko vzniku reakcí z vysazení (viz body 4.4. a 4.8). Pokud se po snížení dávky nebo při vysazování léčby objeví závažné příznaky, může se uvažovat o návratu k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, ale mnohem pozvolněji.

Způsob podání

Přípravek Citalopram Orion se užívá jednou denně. Dávkování je individuální vzhledem k variabilitě hladin v ustáleném stavu mezi jednotlivými pacienty. Tablety přípravku Citalopram Orion se mohou užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety je třeba zapít tekutinou.

4.3 Kontraindikace

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

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

V některých případech, kdy byli pacienti léčeni souběžně IMAO se vyskytly příznaky, které se podobaly serotoninovému syndromu.

Citalopram se nesmí podávat pacientům, kteří užívají inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) včetně selegilinu v denních dávkách vyšších než 10 mg. Citalopram se nesmí začít podávat dříve, než po uplynutí 14 dnů po vysazení ireverzibilního inhibitoru MAO nebo po době určené po vysazení reverzibilního MAO (RIMA), jak je uvedeno v informacích o přípravku příslušného RIMA. IMAO nesmí být nasazeny po dobu 7 dní od vysazení citalopramu (viz bod 4.5).

Podání kombinace citalopramu a linezolidu je kontraindikováno s výjimkou případů, kdy je k dispozici vybavení pro přísné sledování a monitorování krevního tlaku (viz bod 4.5).

Citalopram je kontraindikován u pacientů se získaným prodloužením QT intervalu nebo se syndromem vrozeného dlouhého QT intervalu.

Je kontraindikováno souběžné 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.

Použití u dětí a dospívajících do 18 let věku

Citalopram nemá 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 antidepresivou v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, pak má 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.

Serotoninový syndrom

Citalopram nemá být užíván souběžně s léky se serotoninergními účinky, jako jsou triptany (včetně sumatriptanu a oxitriptanu), opioidy (včetně tramadolu) a tryptofan. Ve vzácných případech byl u pacientů užívajících SSRI hlášen serotoninový syndrom. Na rozvoj tohoto stavu může ukazovat kombinace symptomů jako agitovanost, tremor, myoklonus a hypertermie (viz bod 4.5). Pokud existuje podezření na serotoninový syndrom, je nutné léčbu citalopramem ihned ukončit a zahájit symptomatickou léčbu.

Paradoxní úzkost

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

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

Hyponatremie

Hyponatremie byla pozorována jako vzácný nežádoucí účinek při užívání SSRI, pravděpodobně v důsledku nepřiměřeného vylučování antidiuretického hormonu (ADH), a po přerušení léčby obvykle dojde k úpravě. Obzvláště vysoké riziko se jeví být u starších pacientek.

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby

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

Riziko výskytu příznaků z vysazení závisí na několika faktorech včetně délky léčby, dávky užití během léčby a rychlosti snižování dávky. Nejčastěji byly pozorovány závratě, smyslové poruchy (včetně parestázie), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku.

Tyto symptomy jsou obvykle mírné až středně těžké, ale u některých pacientů mohou probíhat intenzivněji. Příznaky se obvykle objevují během prvních dnů po ukončení léčby, ale mohou se velmi vzácně vyskytnout i u pacientů, kteří opomněli užít předepsanou dávku. Příznaky obvykle spontánně odezní během dvou týdnů, ale u některých pacientů mohou přetrvávat po delší dobu (2-3 měsíce nebo déle). Při ukončování léčby se tedy doporučuje vysazovat citalopram postupným snižováním dávky, a to během několika týdnů nebo měsíců dle individuální potřeby pacienta (viz bod 4.2).

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevražd. Toto riziko přetrvává až do signifikantní remise. Protože ke zlepšení nemusí dojít během několika prvních nebo i více týdnů léčby, pacienti mají být pečlivě sledováni až do tohoto zlepšení. Je obecnou klinickou zkušeností, že se riziko sebevraždy může v počátečních stádiích uzdravování zvyšovat.

Jiné psychiatrické stavy, u nichž je citalopram předepisován, mohou být rovněž spojeny se zvýšeným rizikem sebevražedných událostí. Navíc se tyto stavy mohou vyskytovat souběžně s depresivní poruchou. Proto je třeba při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami dodržovat stejná bezpečnostní opatření jako při léčbě depresivní poruchy.

Pacienti se sebevražednými příhodami v anamnéze nebo pacienti vykazující před zahájením léčby významný stupeň sebevražedných představ jsou sebevražednými myšlenkami nebo sebevražednými pokusy ohroženi více a mají proto 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 antidepresivou.

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku antidepresivní léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají 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.

Mánie

U pacientů s bipolární poruchou může nastat přesmyk do manické fáze. Citalopram musí být používán s opatrností u pacientů s mánií a hypománií v anamnéze. Jestliže se u pacientů rozvine manická fáze, citalopram musí být vysazen a musí být zahájena vhodná léčba.

Záchvaty

Záchvaty jsou potenciálním rizikem při léčbě antidepresivou. Jestliže se u pacienta objeví záchvaty, léčba citalopramem má být ukončena. Citalopram nemá být používán u pacientů s nestabilní epilepsií

a pacienti s kontrolovanou epilepsií mají být pečlivě sledováni. Jestliže dojde ke zvýšení frekvence záchvatů, léčba citalopramem má být přerušena.

Krvácení

Při léčbě SSRI byly popsány případy prodloužené doby krvácení nebo krvácivých poruch, jako jsou ekchymózy, gynekologická krvácení, gastrointestinální krvácení a jiná kožní nebo slizniční krvácení (viz bod 4.8). SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8). U pacientů léčených SSRI se doporučuje opatrnost, zejména při užívání těchto přípravků společně s léčivými látkami, které ovlivňují funkce destiček, nebo s jinými látkami, které mohou zvýšit riziko krvácení, stejně jako u pacientů s anamnézou krvácivých poruch. (viz bod 4.5).

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

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

Diabetes

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

Třezalka tečkovaná

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

Akatizie/psychomotorický neklid

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

Psychóza

Léčba psychotických pacientů s depresivními epizodami může zhoršit psychotické symptomy.

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.

Prodloužení 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 hypokalémií 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 hypokalémie a hypomagnezémie zvyšují riziko maligních arytmií a mají být upraveny před zahájením léčby citalopramem.

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

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

Glaukom s uzavřeným úhlem:

Přípravky z řady SSRI, včetně citalopramu, mohou ovlivnit velikost zornice a tak způsobit mydriázu. Tento mydriatický účinek může zúžit úhel v oku a tak způsobit zvýšení nitroočního tlaku a glaukom s uzavřeným komorovým úhlem, především u predisponovaných pacientů. Citalopram je proto třeba podávat s opatrností pacientům s glaukomem s uzavřeným úhlem a pacientům s anamnézou glaukomu.

Pomocné látky:

Laktosa:

Tablety Citalopram Orion obsahují monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Sodík:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Na farmakodynamické úrovni byly zaznamenány případy výskytu serotoninového syndromu při léčbě citalopramem v kombinaci s moklobemidem nebo buspironem.

Kontraindikované kombinace:

Inhibitory MAO

Souběžné podávání citalopramu a inhibitorů MAO může mít za následek vznik závažných nežádoucích reakcí, včetně serotoninového syndromu (viz bod 4.3).

Případy závažných a někdy fatálních reakcí byly pozorovány u pacientů užívajících SSRI v kombinaci s inhibitorem monoaminoxidázy (MAO) včetně selektivního IMAO selegilinu a reverzibilního IMAO linezolidu (neselektivního) a moklobemidu (selektivního pro typ A) a u pacientů, kteří nedávno vysadili SSRI a zahájili léčbu IMAO. U některých pacientů byly přítomny symptomy připomínající serotoninový syndrom. Mezi symptomy interakce léčivé látky s IMAO patří hypertermie, rigidita, myoklonus, autonomní nestabilita, rychlé výkyvy vitálních funkcí, psychické změny včetně zmatenosti, podrážděnosti a extrémní agitovanosti, které mohou přejít 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 souběžné užívání citalopramu a léčivých přípravků, které prodlužují QT interval, jako jsou antiarytmika třídy IA a III, antipsychotika (např. fenothiazinové deriváty, pimozid, haloperidol), tricyklická antidepresiva, některá antibiotika (např. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin i. v., pentamidin, antimalarika, zejména halofantrin), některá antihistaminika (astemizol, mizolastin) atd., kontraindikováno.

Pimozid

Souběžné podávání jednotlivé dávky 2 mg pimozidu zdravým dobrovolníkům, kteří byli léčeni racemickým citalopramem v dávce 40 mg/den po dobu 11 dnů, vedlo pouze k mírnému zvýšení AUC a C_{max} pimozidu, které nebylo statisticky významné. Interval QTc byl prodloužen po souběžném

podávání citalopramu a pimozidu v průměru o 10 ms. Protože tato interakce byla pozorována již po podání nízké dávky pimozidu, je souběžná léčba citalopramem a pimozidem kontraindikována.

Kombinace vyžadující zvláštní pozornost

Selegilin

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

Linezolid

Linezolid je antibiotikum a slabý inhibitor MAO. Nesmí být podáván pacientům léčeným citalopramem (viz bod 4.3).

Léčivé přípravky zvyšující riziko krvácení

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

Třezalka tečkovaná

Mezi SSRI a rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) se může vyskytnout farmakodynamická interakce, která může zvýšit riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.4). Farmakokinetické interakce nebyly sledovány.

Serotoninergně působící přípravky

Souběžné podávání se serotoninergně působícími léčivými přípravky, např. opioidy (včetně tramadolu) a triptany (včetně sumatriptanu a oxitriptanu) může vyvolat serotoninový syndrom. Souběžné podávání citalopramu a agonistů 5-HT se nedoporučuje, dokud nebude podrobněji prostudováno (viz bod 4.4).

Lithium a tryptofan

V klinických studiích nebyly zjištěny žádné farmakodynamické interakce při souběžném podání citalopramu a lithia. Bylo však popsáno zvýšení účinků při souběžném podávání SSRI s lithiem nebo tryptofanem. Při souběžném podávání citalopramu s těmito látkami se doporučuje opatrnost. Rutinní monitorování hladin lithia má být prováděno jako obvykle.

Alkohol

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

Léčivé přípravky indukující hypokalémii/hypomagnesémii

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

Léčivé přípravky snižující záchvatový práh:

Léčivé přípravky SSRI mohou snižovat záchvatový práh. Při souběžném užívání jiných léčivých přípravků snižujících záchvatový práh (např. antidepresiva (SSRI), neuroleptika (thioxantény a butyrofenony), meflochin, bupropion a tramadol) se doporučuje opatrnost.

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

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

Farmakokinetické interakce

Metabolismus citalopramu na desmethylcitalopram je zprostředkován izoenzymy cytochromového systému P450, a to CYP2C19 (přibližně 38%), CYP3A4 (přibližně 31%) a CYP2D6 (přibližně 31%). Citalopram je metabolizován více než jedním cytochromovým systémem, což znamená, že inhibice jednoho enzymu může být kompenzována ostatními. Inhibice jeho metabolismu je tudíž málo pravděpodobná. Souběžné užití citalopramu s jinými léčivými přípravky má v klinické praxi velmi malou pravděpodobnost způsobit farmakokinetické interakce.

Potrava

Nebylo pozorováno ovlivnění absorpce a jiných farmakokinetických vlastností citalopramu příjmem potravy.

Účinek jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku citalopramu:

Užívání spolu s ketokonazolem (silný inhibitor CYP3A4) nemění farmakokinetiku citalopramu.

Farmakokinetické studie lithia a citalopramu neodhalily žádné farmakokinetické interakce (viz také výše).

Cimetidin

Cimetidin, silný inhibitor enzymů CYP2D6, 3A4 a 1A2, způsobil mírné zvýšení hladiny citalopramu v ustáleném stavu. Při podávání citalopramu v kombinaci s cimetidinem se doporučuje opatrnost. Důsledkem souběžného podávání escitalopramu (aktivní enantiomer citalopramu) s omeprazolem v dávce 30 mg jednou denně (inhibitor CYP2C19) byl středně významný (přibližně 50%) nárůst plazmatických koncentrací escitalopramu. Proto je při souběžném podávání inhibitorů CYP2C19 (například omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) nebo cimetidinu nutná opatrnost. Na základě monitorování nežádoucích účinků souběžné léčby může být nezbytné snížení dávky citalopramu.

Metoprolol

Escitalopram (aktivní enantiomer citalopramu) je inhibitorem enzymu CYP2D6. Opatrnost se doporučuje, je-li citalopram podáván souběžně s léčivými přípravky, které jsou metabolizované převážně tímto enzymem a mají úzký terapeutický index, jako např. flekainid, propafenon a metoprolol (je-li použit při srdečním selhání), nebo některými léčivými přípravky působícími na CNS, které jsou metabolizované CYP2D6, jako např. antidepresiva desipramin, klomipramin a nortryptilin či antipsychotika risperidon, thioridazin a haloperidol. Může být nutná úprava dávky. Souběžné podávání citalopramu a metoprololu vedlo k dvojnásobnému zvýšení plazmatických hladin metoprololu, avšak nebylo pozorováno statisticky významné zvýšení účinku metoprololu na krevní tlak nebo srdeční rytmus.

Účinek citalopramu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků:

Farmakokinetické/farmakodynamické interakční studie se souběžným užíváním citalopramu a metoprololu (substrát CYP2D6) ukázaly dvojnásobné zvýšení koncentrace metoprololu, avšak žádné statisticky významné zvýšení účinku metoprololu na krevní tlak a tepovou frekvenci u zdravých jedinců. Při souběžném podávání citalopramu a metoprololu je doporučena opatrnost. Může být nutná úprava dávky

Citalopram a desmethylcitalopram jsou zanedbatelnými inhibitory CYP2C9, CYP2E1 a CYP3A4 a pouze slabými inhibitory subsystémů CYP1A2, CYP2C19 a CYP2D6 v porovnání s ostatními přípravky ze skupiny SSRI, které jsou silnými inhibitory.

Levomepromazin, digoxin, karbamazepin

Nebyly pozorovány žádné změny nebo pouze velmi malé klinicky významné změny, pokud byl citalopram podáván se substráty CYP1A2 (klozapin a theofylin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19

(imipramin, mefenytin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin, risperidon) a CYP3A4 (warfarin, karbamazepin (a jeho metabolit epoxid karbamazepinu) a triazolam).

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

Desipramin, imipramin

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

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

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

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, tremor, nervozita, podrážděnost, letargie, soustavný pláč, somnolence a spánkové potíže. Tyto příznaky mohou být způsobeny buď některými serotoninergními 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). Sledované riziko je pravděpodobně 5 případů na 1 000 těhotenství. V celkové populaci se vyskytují 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 minimální reakce. Dostupné informace však nejsou dostačující ke zhodnocení rizika pro dítě. Doporučuje se zvýšená opatrnost.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že citalopram může ovlivnit kvalitu spermií (viz bod 5.3). Spontánní hlášení u některých SSRI prokázala, že vliv na kvalitu spermií je reverzibilní. Vliv na lidskou fertilitu zatím nebyl pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Citalopram má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Psychoaktivní léčivé přípravky mohou snížit schopnost se rozhodovat a reagovat v mimořádných situacích. Pacienti mají

být informováni a upozorněni na to, že jejich schopnost řídit anebo obsluhovat stroje může být ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované po podání citalopramu jsou obvykle mírné a přechodné. 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, průjem, nauzea a únava.

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky související s léčbou SSRI a/nebo citalopramem zaznamenané v dvojité zaslepených studiích kontrolovaných placebem nebo po uvedení přípravku na trh. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému						trombocytopenie
Poruchy imunitního systému						hypersenzitivita, anafylaktické reakce
Endokrinní poruchy						nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu, hyperprolaktinémie
Poruchy metabolismu a výživy		snížený apetit, snížení tělesné hmotnosti	zvýšená chuť k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatrémie		hypokalémie
Psychiatrické poruchy		agitovanost, snížení libida, úzkost, nervozita, stavy zmatenosti, abnormální sny, abnormální orgasmus u žen	agresivita, depersonalizace halucinace, mánie			záchvaty paniky, bruxismus, neklid, sebevražedné myšlenky a chování ¹
Poruchy nervového systému	ospalost, insomnie, bolest hlavy	třes, parestézie, závratě, poruchy pozornosti	synkopa	záchvat grand mal, dyskineze, poruchy chuti		křeče, serotoninový syndrom, extrapyramidové poruchy, akatizie, poruchy hybnosti
Poruchy oka			mydriáza			poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus				

Srdeční poruchy			bradykardie, tachykardie			prodloužení QT intervalu, ventrikulární arytmie včetně torsade de pointes
Cévní poruchy				krvácení		ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		zívání				epistaxe
Gastrointestinální poruchy	nauzea, sucho v ústech	průjem, zácpa, zvracení				gastrointestinální krvácení (včetně rektálního)
Poruchy jater a žlučových cest				hepatitida		abnormální jaterní funkční testy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	zvýšená potivost	pruritus	kopřivka, alopecie, vyrážka, purpura, fotosenzitivní reakce			angioedém, ekchymóza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		myalgie, artralgie				
Poruchy ledvin a močových cest			retence moči			
Poruchy reprodukčního systému a prsu		impotence, selhání ejakulace, porucha ejakulace	u žen: menoragie			galaktorea ženy: metroragie, poporodní krvácení ² muži: priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava	edémy	pyrexie		

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

²Tato příhoda byla hlášena pro terapeutickou třídu SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6).

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 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).

Zlomeniny kostí

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

Příznaky z vysazení pozorované při přerušení léčby:

Přerušení léčby citalopramem (zejména náhlé přerušení) často vede ke vzniku příznaků z vysazení. Nejčastěji byly hlášeny závratě, smyslové poruchy (zahrnující parestezii), poruchy spánku (zahrnující nespavost a živé sny), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emoční nestabilita, 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Toxicita

Komplexní klinická data o předávkování citalopramem jsou omezená a mnoho případů bylo způsobeno souběžným předávkováním jinými přípravky/alkoholem. Případy fatálního zakončení při požití samotného citalopramu se vyskytly pouze ojediněle. U většiny fatálních případů zahrnovalo předávkování společné užití jiných přípravků.

Příznaky 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, raménkový blok, rozšíření QRS komplexu, hypertenze, mydriáza, torsade de pointes, stupor, pocení, cyanóza, hyperventilace a síňová a komorová arytmie.

Léčba předávkování

Neexistuje specifické antidotum citalopramu. Léčba je symptomatická a podpůrná. Je třeba zvážit podání aktivního uhlí, osmotických laxativ (např. síran sodný) a výplach žaludku. Při poruše vědomí je nutné pacienta intubovat. Je nutno sledovat EKG a vitální ukazatele.

U pacientů s chronickým srdečním selháním/bradykardií, u pacientů, kteří souběžně 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: Psychoanaleptika, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, ATC kód: N06AB04.

Mechanismus účinku

Citalopram je racemát, jeho S-enantiomer vykazuje farmakologický účinek. Farmakodynamický účinek specificky souvisí se silnou a selektivní inhibicí zpětného vychytávání serotoninu (5HT) s vysokou afinitou k primárnímu vazebnému místu. Váže se také na alosterické vazebné místo serotoninového transportéru, ale s 1 000krát nižší afinitou. Tolerance k inhibici zpětného vychytávání 5-HT není indukována dlouhodobou léčbou citalopramem.

Farmakodynamické účinky

Citalopram nemá žádný nebo minimální účinek na zpětné vychytávání noradrenalinu (NA), dopaminu (DA) a gamaaminomáselné kyseliny (GABA). Citalopram nemá žádnou nebo jen malou afinitu k serotoninovým receptorům 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminovým receptorům D₁ a D₂, alfa₁-, alfa₂, beta-adrenoceptorům, histaminovým receptorům H₁ a cholinergním muskarinovým receptorům.

Klinická účinnost a bezpečnost

Potlačení rychlého pohybu očí (REM) spánku je považováno za prediktor antidepresivní aktivity. Citalopram potlačuje REM spánek a zvyšuje hluboký spánek s pomalými vlnami.

Předpokládá se, že citalopram nemá vliv na převodní systém srdce a krevní tlak.

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

Citalopram je racemát, S-enantiomer je zodpovědný za farmakodynamický efekt. Farmakokinetická data jsou založena na racemátu.

Absorpce

Absorpce je téměř kompletní a nezávislá na příjmu potravy. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo v průměru za 4 hodiny (v rozsahu 1 až 6 hodin) po podání. Biologická dostupnost po perorálním podání je přibližně 80 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem (V_d) je přibližně 14 (12-17) l/kg. Vazba citalopramu a jeho hlavních metabolitů na plazmatické proteiny je přibližně 80%.

Biotransformace:

Citalopram je metabolizován na desmetylcitalopram, didesmetylcitalopram, citalopram-N-oxid a deaminovaný derivát kyseliny propionové. Primárními metabolizujícími enzymy jsou CYP2C19 a CYP3A4.

V plazmě převládá nezměněný citalopram. Hlavní metabolity citalopramu desmetylcitalopram a didesmetylcitalopram jsou účinné, ale jsou méně účinné a méně selektivní ve srovnání s citalopramem. Nejsou považovány za přispívající k antidepresivnímu účinku.

Eliminace

Eliminační poločas (T_{1/2β}) je přibližně 36 hodin (v rozsahu 28 – 42 hodin), a systémová clearance citalopramu v plazmě (Cl_s) je přibližně 0,3 - 0,4 l/min. Citalopram je eliminován převážně játry (85 %) a zbytek (15 %) ledvinami. Z denní dávky citalopramu se přibližně 12 - 23 % vylučuje v nezměněné podobě močí. Metabolická clearance je přibližně 0,3 l/min a renální clearance je přibližně 0,05 - 0,08 l/min.

Linearita

Kinetika je lineární. Ustáleného stavu plazmatických hladin je dosaženo přibližně za 1 - 2 týdny a mezi jednotlivci dochází až ke čtyřnásobným rozdílům. Vztah mezi plazmatickými koncentracemi citalopramu a terapeutickou odpovědí nebo vedlejšími účinky není jasný.

Starší pacienti (> 65 let)

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

pacientů zhruba dvojnásobné v porovnání s hodnotami u mladších pacientů léčených stejnou dávkou.

Pacienti se sníženou funkcí jater

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

Pacienti se sníženou funkcí ledvin

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

Polymorfismus

Ve srovnání s rychlými metabolizátory byly pozorovány u pomalých metabolizátorů CYP2C19 dvakrát vyšší plazmatické koncentrace aktivního enantiomeru. U pomalých metabolizátorů CYP2D6 nebyly pozorovány žádné závažné změny v expozici (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Citalopram má nízkou akutní toxicitu.

Chronická toxicita

Ve studiích chronické toxicity se nevyskytly žádné nálezy, které by měly vliv na terapeutické užití citalopramu. Na základě údajů ze studií reprodukční toxicity (segment I, II a III) není důvod pro zvláštní obavy z použití citalopramu u žen ve fertilním věku.

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:

Kukuřičný škrob
monohydrát laktosy
kopovidon
mikrokrytalická celulóza
sodná sůl kroskarmelosy
magnesium-stearát.

Potahová vrstva:

Hypromelosa
makrogol
oxid titaničitý (E 171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr: 4 roky
Lahvička: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC-Al blistr

28 tablet (2 x 14 tablet) a 98 tablet (7 x 14 tablet).

HDPE lahvička:

Citalopram Orion 10 mg: 30, 100 a 1 000 tablet

Citalopram Orion 20 mg: 30, 56, 100, 250 a 1 000 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Citalopram Orion 10 mg: 30/003/07-C

Citalopram Orion 20 mg: 30/004/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 1. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 3. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 3. 2025