

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Citalopram Medreg 10 mg potahované tablety
Citalopram Medreg 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Citalopram Medreg 10 mg:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg citalopramu (ve formě 12,49 mg citalopram-hydrobromidu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10,949 mg laktózy.

Citalopram Medreg 20 mg:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg citalopramu (ve formě 24,98 mg citalopram-hydrobromidu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 21,898 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Citalopram Medreg 10 mg:

Bílé až téměř bílé, potahované, kulaté, bikonvexní tablety (rozměry přibližně 5,5 mm x 2,7 mm), s vyraženým „Z“ a „6“ na jedné straně a „H“ na druhé straně.

Citalopram Medreg 20 mg:

Bílé až téměř bílé, potahované, oválné, bikonvexní tablety (rozměry přibližně 8,1 mm x 5,6 mm), s vyraženým „Z“ na jedné straně půlicí rýhy a „7“ na druhé straně půlicí rýhy a vyraženým „H“ na druhé straně tablety.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba deprese v její počáteční fázi a jako udržovací léčba prevence relapsu/rekurence onemocnění.

Léčba panické poruchy s agorafobií nebo bez ní.

Léčba obsedantně-kompulzivní poruchy.

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:

Antidepressivní účinek obvykle nastupuje po 2 až 4 týdnech léčby. Léčba antidepressivy je symptomatická a musí proto pokračovat adekvátně dlouhou dobu, obvykle až 6 měsíců po ústupu příznaků, aby se předešlo relapsu. U pacientů s rekurentní depresivní (unipolární) poruchou může být zapotřebí udržovací terapie po dobu několika let z důvodu prevence dalších epizod.

Panická porucha

Dospělí:

Během prvního týdne je doporučena 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.

Délka léčby:

Maximálního účinku citalopramu v léčbě panické poruchy je dosaženo za přibližně 3 měsíce léčby a účinek přetrvává během udržovací léčby.

Obsedantně-kompulzivní porucha

Dospělí:

Doporučená úvodní dávka je 20 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta může být dávka zvýšena až na maximální denní dávku 40 mg.

Délka léčby:

Nástup účinku při léčbě obsedantně-kompulzivní poruchy nastává po 2 až 4 týdnech a při pokračující léčbě dochází k dalšímu zlepšení.

Starší pacienti (> 65 let)

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

Pediatrická populace (< 18 let)

Citalopram nemá být používán k léčbě dětí a dospívajících do 18 let (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se nevyžaduje žádná úprava dávkování. Opatrnost se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min, viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Pro pacienty s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je úvodní doporučená dávka 10 mg denně po dobu prvních dvou týdnů léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné dávku zvýšit až na maximální denní dávku 20 mg.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se doporučuje opatrnost a obzvláště pečlivá titrace dávky (viz bod 5.2).

Pomalí metabolizátoři substrátů CYP2C19

Pro pacienty, o nichž je známo, že jsou pomalí metabolizátoři substrátů enzymového systému CYP2C19, je doporučena úvodní denní dávka 10 mg po dobu prvních dvou týdnů léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné dávku zvýšit až na maximální denní dávku 20 mg (viz bod 5.2).

Příznaky z vysazení pozorované po vysazení léčby SSRI

Je třeba se vyvarovat náhlého vysazení přípravku. Při ukončování léčby citalopramem má být dávka postupně snižována během nejméně 1–2 týdnů, aby se snížilo riziko příznaků z vysazení (viz body 4.4 a 4.8). Pokud se během snižování dávky nebo po ukončení léčby netolerovatelné příznaky z vysazení vyskytnou, lze zvážit pokračování v předchozí předepsané dávce. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, ale pozvolnějším tempem.

Způsob podání

Citalopram Medreg se užívá v jedné denní dávce kdykoli v průběhu dne společně s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

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

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO).

Některé případy se manifestovaly příznaky připomínajícími serotoninový syndrom.

Citalopram se nesmí podávat pacientům užívajícím IMAO (včetně selegilinu) v dávce přesahující 10 mg denně.

Citalopram se nesmí podávat 14 dní po ukončení léčby ireverzibilními IMAO nebo po stanovenou dobu po ukončení léčby reverzibilními IMAO (RIMA), jak je uvedeno v SmPC pro RIMA.

Mezi ukončením léčby citalopramem a začátkem léčby IMAO musí být dodržen interval 7 dní (viz bod 4.5).

Kombinace s linezolidem, pokud není k dispozici vybavení k pečlivému sledování a monitorování krevního tlaku (viz bod 4.5).

U pacientů se známým prodloužením QT intervalu nebo se syndromem vrozeného dlouhého QT intervalu.

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 s poruchou funkce ledvin a jater viz bod 4.2.

Pediatrická populace (< 18 let)

Antidepresiva nemají být používána k léčbě 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 užívali placebo. Pokud se na základě klinické potřeby přesto rozhodne o léčbě, má být pacient pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici data o dlouhodobé bezpečnosti použití u pediatrické populace týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

Paradoxní úzkost

U některých pacientů s panickou poruchou mohou při zahájení léčby antidepresivy symptomy úzkosti zesílit. Tato paradoxní reakce obvykle odezní během prvních dvou týdnů léčby. Ke snížení pravděpodobnosti výskytu paradoxního anxiogenního účinku se doporučuje zahájit léčbu nízkou úvodní dávkou (viz bod 4.2).

Hyponatremie

Při léčbě SSRI byla jako nežádoucí účinek vzácně pozorována hyponatremie, pravděpodobně v důsledku nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (syndrom SIADH), která obvykle vymizí po ukončení léčby. Zdá se, že riziko je 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 nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, mají být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k takovému 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 doprovázena zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou tyto stavy komorbidní s depresivní poruchou. Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná opatření, jako při léčbě pacientů s depresivní poruchou.

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

Meta-analýza placebem kontrolovaných klinických studií antidepresiv prováděných u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti, a to zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změnách v dávkování. Pacienti (a jejich pečovatelé) mají být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoli zhoršení klinického 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 znepokojujícím neklidem a potřebou pohybu, která je často doprovázena neschopností klidně sedět nebo stát. S největší pravděpodobností k rozvoji těchto projevů dochází během prvních několika týdnů léčby. U pacientů, u kterých se tyto příznaky rozvinou, může být zvyšování dávky škodlivé.

Mánie

U pacientů s bipolární afektivní poruchou může dojít ke změně směrem k manické fázi. Pokud pacient vstoupí do manické fáze, je třeba léčbu citalopramem přerušit.

Epileptické záchvaty

Epileptické záchvaty jsou potenciálním rizikem u antidepresiv. Citalopram má být vysazen u každého pacienta, u kterého se rozvinou epileptické záchvaty. Citalopram nemá být užíván u pacientů s nestabilní epilepsií a pacienti s kontrolovanou epilepsií mají být pečlivě sledováni. Citalopram má být vysazen, pokud dojde ke zvýšení frekvence záchvatů.

Diabetes mellitus

U pacientů s onemocněním diabetes mellitus může léčba SSRI narušit kontrolu glykémie. Může být nutné upravit dávkování inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik.

Serotoninový syndrom

Ve vzácných případech byl u pacientů užívajících SSRI hlášen serotoninový syndrom. Kombinace příznaků, jako je agitovanost, tremor, myoklonus a hypertermie může naznačovat rozvoj tohoto stavu. Léčba citalopramem má být okamžitě ukončena a má být zahájena symptomatická léčba.

Serotonergní léčivé přípravky

Citalopram nemá být užíván současně s léčivými přípravky se serotonergními účinky, jako jsou triptany (včetně sumatriptanu a oxitriptanu), opioidy (včetně tramadolu) a tryptofan.

Krvácení

Při podávání SSRI byly hlášeny případy kožního krvácení a/nebo abnormálního krvácení, jako je ekchymóza, gynekologické 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). Opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících SSRI, zejména při současném užívání léčivých látek, o nichž je známo, že ovlivňují funkci krevních destiček, nebo jiných léčivých látek, které mohou zvyšovat riziko krvácení, a také u pacientů s poruchami krvácení v anamnéze (viz bod 4.5).

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

Klinické zkušenosti se současným podáváním SSRI a ECT jsou omezené; proto se doporučuje opatrnost.

Třezalka tečkovaná

Nežádoucí účinky mohou být častější při současném užívání citalopramu a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Proto se citalopram a přípravky obsahující třezalku tečkovanou nemají užívat současně (viz bod 4.5).

Příznaky z vysazení pozorované po vysazení SSRI

Příznaky z vysazení při přerušení léčby jsou časté, zvláště pokud je přerušení náhlé (viz bod 4.8). V klinické studii prevence rekurence s citalopramem byly nežádoucí účinky po přerušení aktivní léčby pozorovány u 40 % pacientů ve srovnání s 20 % u pacientů, kteří v užívání citalopramu pokračovali.

Riziko výskytu příznaků z vysazení může záviset na několika faktorech včetně doby trvání a dávky a míry snižování dávky. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emoční nestabilita, podrážděnost a poruchy vidění jsou nejčastěji hlášené reakce. Obecně jsou tyto příznaky mírné až středně závažné, avšak u některých pacientů mohou mít závažnou intenzitu.

Obvykle se objevují během prvních několika dnů po přerušení léčby, ale velmi vzácně byly hlášeny takové příznaky u pacientů, kteří neúmyslně vynechali dávku.

Obecně tyto příznaky samy odezní a obvykle vymizí do 2 týdnů, i když u některých jedinců mohou přetrvávat delší dobu (2–3 měsíce nebo déle). Proto se doporučuje, aby dávka citalopramu byla při ukončování léčby postupně snižována po dobu několika týdnů nebo měsíců, podle potřeb pacienta (viz bod 4.2).

Sexuální dysfunkce

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) mohou způsobovat příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy dlouhodobé sexuální dysfunkce, kdy příznaky přetrvávaly i po přerušení léčby SSRI/SNRI.

Psychóza

Léčba psychotických pacientů s depresivními epizodami může zesílit psychotické příznaky.

Prodloužení QT intervalu

Bylo zjištěno, že citalopram způsobuje prodloužení QT intervalu závislé na dávce. Po uvedení 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 s významnou bradykardií; nebo u pacientů s nedávno prodělaným akutním infarktem myokardu nebo nekompenzovaným srdečním selháním.

Poruchy elektrolytové rovnováhy jako je hypokalemie a hypomagnezemie zvyšují riziko maligních arytmií a mají být upraveny před zahájením léčby citalopramem.

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

Pokud se během léčby citalopramem objeví příznaky srdeční arytmie, má být léčba přerušena a má být provedeno EKG vyšetření.

Glaukom s uzavřeným úhlem

SSRI včetně citalopramu mohou mít vliv na velikost zornic vedoucí k mydriáze. Tento mydriatický účinek má potenciál zúžit oční komorový úhel, což vede ke zvýšenému nitroočnímu tlaku a glaukomu s uzavřeným úhlem, zejména u pacientů s predispozicí. Citalopram má proto být používán s opatrností u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem nebo s glaukomem v anamnéze.

Pomocné látky

Citalopram Medreg obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Na farmakodynamické úrovni byly hlášeny případy výskytu serotoninového syndromu při současném užití s citalopramem a moklobemidem a buspironem.

Kontraindikované kombinace

Inhibitory MAO

Současné užívání citalopramu a inhibitorů MAO může vést k závažným nežádoucím účinkům, včetně serotoninového syndromu (viz bod 4.3).

Případy závažných a někdy fatálních reakcí byly hlášeny u pacientů užívajících SSRI v kombinaci s inhibitorem monoaminoxidázy (MAO), včetně ireverzibilního IMAO selegilinu, reverzibilních IMAO linezolidu a moklobemidu, a u pacientů, kteří nedávno vysadili SSRI a zahájili léčbu IMAO. Některé případy se manifestovaly příznaky připomínajícími serotoninový syndrom.

Příznaky interakce léčivé látky s IMAO zahrnují: hypertermii, rigiditu, myoklonus, autonomní nestabilitu s možnými rychlými fluktuacemi vitálních funkcí, změny duševního stavu, které zahrnují zmatenost, podrážděnost a extrémní agitovanost progredující do deliria a kómatu (viz bod 4.3).

Prodloužení QT intervalu

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

Pimozid

Současné podávání jednotlivé dávky 2 mg pimozidu pacientům léčeným racemickým citalopramem v dávce 40 mg/den po dobu 11 dnů způsobilo zvýšení AUC a C_{max} pimozidu, avšak nerovnoměrně v celé studii. Současné podávání pimozidu a citalopramu vedlo k průměrnému prodloužení QT intervalu přibližně o 10 ms. Vzhledem k interakci zaznamenané u nízké dávky pimozidu je současné podávání citalopramu a pimozidu kontraindikováno.

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Selegilin (selektivní inhibitor MAO-B)

Studie farmakokinetických/farmakodynamických interakcí se souběžně podávaným citalopramem (20 mg denně) a selegilinem (10 mg denně) neprokázala žádné klinicky relevantní interakce. Současné podávání citalopramu a selegilinu (v dávkách nad 10 mg denně) je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Serotonergní léčivé přípravky

Lithium a tryptofan

V klinických studiích, ve kterých byl citalopram podáván současně s lithiem, nebyly zjištěny žádné farmakodynamické interakce. Byly však hlášeny případy zesílení účinku SSRI při současném užívání s lithiem nebo tryptofanem, a proto je třeba při současném užívání citalopramu s těmito léčivými přípravky postupovat s opatrností. Pravidelné monitorování hladin lithia má pokračovat jako obvykle.

Současné podávání se serotonergními léčivými přípravky, např. opioidy (včetně tramadolu) a triptany (včetně sumatriptanu a oxitriptanu) může vést ke zvýšení účinků spojených s 5-HT. Dokud nebudou k dispozici další informace, nedoporučuje se současné užívání citalopramu a 5-HT agonistů, jako je sumatriptan a další triptany (viz bod 4.4).

Třezalka tečkovaná

Mohou se objevit dynamické interakce mezi SSRI a rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), které mohou zvýšit výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.4). Farmakokinetické interakce nebyly zkoumány.

Krvácení

Opatrnosti je třeba u pacientů, kteří jsou současně léčeni perorálními antikoagulancii nebo léčivými přípravky ovlivňujícími funkci krevních destiček, jako jsou nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), kyselina acetylsalicylová, dipyridamol a tiklopidin nebo jiné léčivé přípravky (např. atypická antipsychotika), které mohou zvyšovat riziko krvácení (viz bod 4.4).

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

Nejsou k dispozici žádné klinické studie hodnotící poměr rizik a přínosů současného použití elektrokonvulzivní terapie (ECT) a citalopramu (viz bod 4.4).

Alkohol

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

Léčivé přípravky vyvolávající hypokalemii/hypomagnezémii

Opatrnost je zapotřebí při současném užívání léčivých přípravků vedoucích k hypokalemii/hypomagnezémii, protože tyto stavy zvyšují riziko maligních arytmií (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky snižující práh pro vznik epileptických záchvatů

SSRI mohou snižovat práh pro vznik epileptických záchvatů. Opatrnost se doporučuje při současném užívání jiných léčivých přípravků, které mohou snižovat práh pro vznik záchvatů (např. antidepresiva (SSRI), neuroleptika (thioxanthy a butyrofenony)), meflochin, bupropion a tramadol).

Farmakokinetické interakce

Metabolismus citalopramu na demethylcitalopram je zprostředkován izoenzymy cytochromového systému P450, enzymy CYP2C19 (přibližně 38 %), CYP3A4 (přibližně 31 %) a CYP2D6 (přibližně 31 %). Skutečnost, že citalopram je metabolizován více než jedním enzymem CYP, znamená, že inhibice jeho metabolismu je méně pravděpodobná, jelikož inhibice jednoho enzymu může být kompenzována funkcí jiného enzymu. Proto je při současném podávání citalopramu s jinými léčivými přípravky velmi malá pravděpodobnost vzniku farmakokinetické interakce.

Příjem potravy

Nebylo hlášeno, že by absorpce a další farmakokinetické vlastnosti citalopramu byly ovlivněny příjmem potravy.

Účinek jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku citalopramu

Současné podávání s ketokonazolem (potentní inhibitor CYP3A4) nezměnilo farmakokinetiku citalopramu.

Studie farmakokinetických interakcí lithia a citalopramu neodhalila žádné farmakokinetické interakce (viz také výše).

Cimetidin

Cimetidin, známý enzymový inhibitor, způsobil mírné zvýšení průměrných hladin citalopramu v ustáleném stavu. Při podávání citalopramu v kombinaci s cimetidinem se proto doporučuje opatrnost. Současné podávání escitalopramu (aktivní enantiomer citalopramu) s omeprazolem (inhibitor CYP2C19) v dávce 30 mg jednou denně vedlo k mírnému (přibližně 50%) zvýšení plazmatických koncentrací escitalopramu.

Proto je zapotřebí opatrnost při současném užívání s inhibitory CYP2C19 (např. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) nebo cimetidinem. Snížení dávky citalopramu může být nezbytné na základě sledování nežádoucích účinků během souběžné léčby (viz bod 4.4).

Při současném podávání citalopramu s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány převážně tímto enzymem a které mají úzký terapeutický index, např. flekainid, propafenon a metoprolol (při použití k léčbě srdečního selhání) nebo některými léčivými přípravky působícími na CNS, které jsou metabolizovány zejména CYP2D6, např. antidepresiva jako je desipramin, klomipramin a nortriptylin nebo antipsychotika, jako je risperidon, thioridazin a haloperidol, je třeba postupovat s opatrností. Může být odůvodněná úprava dávkování.

Citalopram a demethylcitalopram jsou velmi slabé inhibitory CYP2C9, CYP2E1 a CYP3A4 a pouze slabé inhibitory CYP1A2, CYP2C19 a CYP2D6 ve srovnání s jinými SSRI, které se prokázaly jako silné inhibitory.

Metoprolol

Současné podávání s metoprololem vedlo ke dvojnásobnému zvýšení plazmatických hladin metoprololu, ale statisticky významně nezvýšilo účinek metoprololu na krevní tlak a srdeční rytmus. Studie farmakokinetických/farmakodynamických interakcí se současným podáváním citalopramu a metoprololu (substrát CYP2D6) prokázala dvojnásobné zvýšení koncentrací metoprololu, ale žádné statisticky významné zvýšení účinku metoprololu na krevní tlak a srdeční frekvenci u zdravých dobrovolníků.

Levomepromazin, digoxin, karbamazepin

Při podávání citalopramu se substráty CYP1A2 (klozapin a theofylin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramin a mefenytol), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin, risperidon) a CYP3A4 (warfarin, karbamazepin (a jeho metabolit karbamazepin-epoxid) a triazolam) nebyly pozorovány žádné změny nebo byly pozorovány pouze velmi malé změny bez klinické významnosti.

Nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce mezi citalopramem a levomepromazinem nebo digoxinem (což naznačuje, že citalopram neindukuje ani neinhibuje P-glykoprotein).

Desipramin, imipramin

Ve farmakokinetické studii nebyl prokázán žádný účinek na hladiny citalopramu ani imipraminu, ačkoli hladina desipraminu, primárního metabolitu imipraminu, byla zvýšena. Při kombinaci desipraminu s citalopramem bylo pozorováno zvýšení plazmatické koncentrace desipraminu. Může být nutné snížit dávku desipraminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů o těhotných ženách (více než 2 500 expozic) nenaznačuje žádnou malformační fetu/neonatální toxicitu. Citalopram však nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné, a má být podáván pouze po pečlivém zvážení poměru rizika/přínosu.

Novorozenci, jejichž matky užívaly citalopram do pozdního těhotenství, zejména ve třetím trimestru, mají být sledováni. Během těhotenství je třeba se vyhnout náhlému ukončení léčby.

U novorozenců, jejichž matky užívaly SSRI/SNRI do pozdního těhotenství, se mohou vyskytnout následující příznaky: respirační tíseň, cyanóza, apnoe, epileptické záchvaty, teplotní nestabilita, potíže s krmením, zvracení, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervozita, podrážděnost, letargie, neustálý pláč, somnolence a potíže se spánkem. Tyto příznaky mohou být způsobeny buď serotonergními účinky nebo příznaky z vysazení. Ve většině případů komplikace začínají okamžitě nebo brzy (< 24 hodin) po porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zejména v jeho pozdním stadiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze u novorozenců (PPHN). Zjištěné riziko je přibližně 5 případů na 1 000 těhotenství. V běžné 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 se vylučuje do lidského mateřského mléka. Odhaduje se, že kojené dítě může dostávat přibližně 5 % z denní dávky užití matkou v přepočtu na tělesnou hmotnost (mg/kg). U novorozenců nebyly pozorovány žádné nebo pouze malé příhody. Stávající informace jsou však pro posouzení rizika pro dítě nedostatečné.

Doporučuje se opatrnost.

Fertilita

Studie na zvířatech ukázaly, že citalopram může ovlivňovat kvalitu spermií (viz bod 5.3).

U člověka případové studie s některými SSRI prokázaly, že vliv na kvalitu spermií je reverzibilní.

Vliv na fertilitu u člověka zatím nebyl pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Citalopram Medreg má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Psychoaktivní léčivé přípravky mohou snižovat schopnost činit úsudek a reagovat na mimořádné události. Pacienti mají být o těchto účincích informováni a mají být upozorněni, že jejich schopnost řídit nebo obsluhovat stroje může být ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované u citalopramu jsou obecně mírné a přechodné. Nejčastěji se vyskytují během prvního jednoho nebo dvou týdnů léčby a obvykle se následně zmírňují. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle preferovaných termínů dle MedDRA.

U následujících nežádoucích účinků byla zjištěna závislost odpovědi na dávce: zvýšené pocení, sucho v ústech, insomnie, somnolence, průjem, nauzea a únava.

Tabulka ukazuje procento nežádoucích účinků spojených s SSRI a/nebo citalopramem pozorovaných buď u ≥ 1 % pacientů ve dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studiích nebo v období 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).

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivita, anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Není známo	Nepřiměřená sekrece ADH
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu, snížení tělesné hmotnosti

	Méně časté	Zvýšená chuť k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti
	Vzácné	Hyponatremie
	Není známo	Hypokalemie
Psychiatrické poruchy	Časté	Agitovanost, 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, vertigo, poruchy pozornosti
	Méně časté	Synkopa
	Vzácné	Generalizované tonicko-klonické záchvaty (grand mal), dyskineze, poruchy chuti
	Není známo	Konvulze, 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, ventrikulární arytmie včetně torsade de pointes
Cévní poruchy	Vzácné	Krvácení
	Není známo	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Zívání
	Není známo	Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Sucho v ústech, nauzea
	Časté	Průjem, zvracení, zácpa
	Není známo	Gastrointestinální krvácení (včetně rektálního krvácení)
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Hepatitida
	Není známo	Abnormální hodnoty testů jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Zvýšené pocení
	Časté	Pruritus
	Méně časté	Urtikarie, alopecie, exantém, purpura, fotosenzitivita
	Není známo	Ekchymóza, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Myalgie, artralgie
Renal and urinary disorders	Méně časté	Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Impotence, porucha 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	Horečka

Počet pacientů: citalopram/placebo = 1 346/545

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

² Tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6).

Prodloužení QT intervalu

V období po uvedení na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulární arytmie 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).

Zlomeniny kostí

Epidemiologické studie, provedené především u pacientů ve věku od 50 let, ukazují zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají SSRI a TCA. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Příznaky z vysazení pozorované při přerušení léčby SSRI

Vysazení citalopramu (zejména náhlé) často vede k rozvoji příznaků z vysazení. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emoční nestabilita, podrážděnost a poruchy vidění jsou nejčastěji hlášené reakce. Obecně jsou tyto příhody mírné až středně závažné a samy odezní, avšak u některých pacientů mohou být závažné a/nebo dlouhodobé. Proto pokud již léčba citalopramem není dále nutná, doporučuje se její ukončení postupným snižováním dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Toxicita

Komplexní klinické údaje o předávkování citalopramem jsou omezené a mnoho případů zahrnuje současné předávkování jinými léčivými přípravky/alkoholem. Fatální případy předávkování byly hlášeny po užití samotného citalopramu; většina fatálních případů však zahrnovala předávkování dalšími souběžně užívanými léky.

Příznaky

Při hlášeném předávkování citalopramem byly pozorovány následující příznaky: konvulze, tachykardie, somnolence, prodloužení QT intervalu, kóma, zvracení, tremor, hypotenze, srdeční zástava, nauzea, serotoninový syndrom, agitovanost, bradykardie, vertigo, blokáda raménka, rozšíření komplexu QRS, hypertenze, mydriáza, torsade de pointes, stupor, pocení, cyanóza, hyperventilace, síňová a komorová arytmie.

Léčba

Není známo žádné specifické antidotum citalopramu. Léčba má být symptomatická a podpůrná. Je třeba zvážit podání aktivního uhlí, osmoticky působící laxativa (jako je síran sodný) a gastrickou laváž. V případě poruchy vědomí má být pacient intubován. Je třeba sledovat 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. 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

Biochemické a behaviorální studie ukázaly, že citalopram je silným inhibitorem vychytávání serotoninu (5-HT). Tolerance k inhibici vychytávání 5-HT není navozena ani dlouhodobou léčbou citalopramem.

Citalopram je velmi selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) s žádným nebo minimálním účinkem na vychytávání norepinefrinu (NA), dopaminu (DA) a kyseliny gama-aminomáselné (GABA).

Citalopram nemá žádnou nebo má velmi nízkou afinitu k řadě receptorů včetně 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ a D₂ receptorů, α₁-, α₂-, β-adrenoceptorů, histaminu H₁, muskarinových cholinergních, benzodiazepinových a opioidních receptorů.

Hlavními metabolity citalopramu jsou všechny SSRI, i když poměr jejich účinnosti a selektivity je nižší než u citalopramu. Poměry selektivity metabolitů jsou však vyšší než u mnoha novějších SSRI. Metabolity nepřispívají k celkovému antidepresivnímu účinku.

Farmakodynamické účinky

Potlačení nástupu REM fáze spánku je považováno za prediktor antidepresivní aktivity. Stejně jako tricyklická antidepresiva, další SSRI a inhibitory MAO, citalopram zkracuje REM spánek a zvyšuje podíl hlubokého spánku s pomalými vlnami.

Přestože se citalopram neváže na opioidní receptory, potencuje antinociceptivní účinek běžně používaných opioidních analgetik.

U člověka citalopram nenarušuje kognici (intelektuální funkce) a psychomotorickou výkonnost a nemá žádné nebo má jen minimální sedativní vlastnosti, ať už samotný nebo v kombinaci s alkoholem.

Citalopram nesnížil tok slin ve studii s jednorázovou dávkou u dobrovolníků a v žádné ze studií u zdravých dobrovolníků neměl citalopram významný vliv na kardiovaskulární parametry. Citalopram nemá žádný vliv na sérové hladiny růstového hormonu. Citalopram, stejně jako ostatní SSRI, může zvyšovat plazmatický prolaktin, což je sekundární účinek serotoninu na stimulaci prolaktinu a nemá žádný klinický význam.

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii EKG u zdravých jedinců byla změna QTc od výchozí hodnoty (korekce 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

Absorpce

Absorpce je téměř úplná a nezávislá na příjmu potravy (T_{max} průměr 3 hodiny). Perorální biologická dostupnost je přibližně 80 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem (V_d)_β je přibližně 12–17 l/kg. Vazba citalopramu a jeho hlavních metabolitů na plazmatické bílkoviny je nižší než 80 %.

Biotransformace

Citalopram je metabolizován na aktivní demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxid a neaktivní deaminovaný derivát kyseliny propionové. Všechny aktivní metabolity jsou také SSRI, i když slabší než mateřská sloučenina. V plazmě převládá nezměněný citalopram. Koncentrace demethylcitalopramu a didemethylcitalopramu jsou obvykle 30–50 % a 5–10 % koncentrace citalopramu. Biotransformace citalopramu na demethylcitalopram je zprostředkována CYP2C19 (přibližně 38 %), CYP3A4 (přibližně 31 %) a CYP2D6 (přibližně 31 %).

Eliminace

Eliminační poločas ($T_{1/2\beta}$) je přibližně 1,5 dne, systémová plazmatická clearance citalopramu (Cl_s) je přibližně 0,3-0,4 l/min a perorální plazmatická clearance (Cl_{oral}) je přibližně 0,4 l/min.

Citalopram se vylučuje hlavně játry (85 %) a zbytek (15 %) ledvinami; 12–23 % denní dávky se vylučuje močí jako nezměněný citalopram. Jaterní (reziduální) clearance je asi 0,3 l/min a renální clearance asi 0,05-0,08 l/min.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika je lineární. Ustáleného stavu plazmatických hladin je dosaženo za 1–2 týdny. Průměrných koncentrací 300 nmol/l (165–405 nmol/l) je dosaženo při denní dávce 40 mg.

Starší pacienti (> 65 let)

U starších pacientů byly prokázány delší poločasy (1,5–3,75 dne) a nižší hodnoty clearance (0,08–0,3 l/min) v důsledku snížené rychlosti metabolismu. Hodnoty v rovnovážném stavu byly u starších pacientů asi dvakrát vyšší než u mladších pacientů léčených stejnou dávkou.

Porucha funkce jater

Citalopram je vylučován pomaleji u pacientů se sníženou funkcí jater. Biologický poločas citalopramu je přibližně dvakrát delší a plazmatická koncentrace citalopramu v ustáleném stavu při dané dávce budou přibližně dvakrát vyšší než u pacientů s normální funkcí jater.

Porucha funkce ledvin

Citalopram je eliminován pomaleji u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin, aniž by to mělo zásadní vliv na farmakokinetiku citalopramu. V současnosti nejsou k dispozici žádné informace o léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Polymorfismus

Výzkumy provedené *in vivo* prokázaly, že metabolismus citalopramu nevykazuje žádný klinicky významný polymorfismus oxidace sparteinu/debrisočinu (CYP2D6). Jako prevence pro pomalé metabolizátory substrátů CYP2C19 má být zvažena úvodní dávka 10 mg denně (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 nebylo zjištěno nic, co by vzbuzovalo obavy z terapeutického použití citalopramu.

Reprodukční studie

Na základě údajů ze studií reprodukční toxicity (segment I, II a III) není důvod mít zvláštní obavy z použití citalopramu u žen ve fertilním věku.

Citalopram je vylučován do mateřského mléka v nízkých koncentracích.

Ve studiích embryotoxicity u potkanů s dávkami 56 mg/kg/den, které způsobují maternální toxicitu, byly prokázány kostní anomálie v oblasti páteře a žebere. Plazmatická hladina u březích samic pak byla

2-3krát vyšší než terapeutická koncentrace u člověka. U potkanů neměl citalopram žádný vliv na fertilitu, březost a postnatální vývoj, ale snížil porodní hmotnost mláďat. Citalopram a jeho metabolity dosahují fetálních koncentrací, které jsou 10–15krát vyšší než maternální plazmatická hladina. V klinické praxi jsou omezené zkušenosti s použitím u těhotných a kojících žen.

Studie na zvířatech prokázaly, že citalopram způsobuje snížení indexu fertility a těhotenského indexu, snížení počtu implantací a abnormality spermií při výrazně vyšších hladinách, než je při expozici u člověka.

Mutagenní a kancerogenní potenciál

Citalopram nemá mutagenní ani kancerogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Kopovidon

Mikrokrytalická celulóza 102

Sodná sůl kroskarmelózy

Magnesium-stearát

Potah tablety:

Oxid titaničitý (E 171)

Hypromelóza 2910/3 (E 464)

Hypromelóza 2910/6 (E 464)

Makrogol 400 (E 1521)

Polysorbát 80 (E 433)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý neprůhledný PVC/PVdC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 14, 20, 28, 30, 60, 90, 98 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2139/2
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Citalopram Medreg 10 mg: 30/219/23-C

Citalopram Medreg 20 mg: 30/220/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

26.09.2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

01.02.2026