

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZYLORAM 20 mg tablety

ZYLORAM 40 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ZYLORAM 20 mg tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg *Citaloprami hydrobromidum*, ekvivalent 20 mg citalopramu

ZYLORAM 40 mg tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg *Citaloprami hydrobromidum*, ekvivalent 40 mg citalopramu

Pomocné látky viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Popis přípravku:

ZYLORAM 20 mg tablety

Bílé až převážně bílé kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyrytým „20“ na jedné straně a půlící rýhou ve tvaru rtu na straně druhé.

ZYLORAM 40 mg tablety

Bílé až převážně bílé kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyrytým „40“ na jedné straně a půlící rýhou ve tvaru rtu na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Těžké depresivní poruchy.

Panické poruchy s nebo bez agorafobie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Zyloram tablety nejsou dělitelné.

Pro jiné dávkovací schéma musí být předepsána jiná síla léku. Zyloram tablety se užívají jednou denně. Mohou být užívány kdykoliv v průběhu dne bez ohledu na příjem potravy a zapíjí se vodou.

Dospělí

Těžké depresivní poruchy: Doporučená dávka je 20 mg jednou denně. Pokud je to nezbytné může být dávka postupně zvyšována o 10 mg. V závislosti na individuální terapeutické odpovědi pacienta je možné denní dávku zvýšit maximálně na 40 - 60 mg denně. Po zahájení léčby nemůže být antidepresivní účinek očekáván dříve než nejméně za dva týdny. Léčba by měla trvat nejméně po dobu 4 - 6 měsíců. Tato doba je obvykle nutná k zajištění odpovídající péče, aby se zabránilo možnému relapsu onemocnění.

Panická porucha: Po dobu prvního týdne léčby se doporučuje podávat dávku 10 mg jednou denně; potom je možné dávku zvýšit na 20 mg jednou denně. Podle individuální odpovědi pacienta je možné dávku dále zvyšovat až na maximální denní dávku 40 - 60 mg. Maximálního léčebného účinku je dosaženo za 3 měsíce. Na základě individuální odpovědi pacienta může být nezbytné pokračovat v léčbě po dobu i několika dalších měsíců.

Starší pacienti (> 65 let)

Léčba těžkých depresivních poruch

U starších pacientů musí být dávka snížena na 10 - 20 mg jednou denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné dávku zvýšit maximálně na 30 - 40 mg denně.

Léčba panické poruchy

Zahajovací dávka je 10 mg jednou denně; po uplynutí jednoho týdne může být denní dávka zvýšena na 20 mg. Podle individuální odpovědi pacienta může být dávka zvýšena na 40 mg denně.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

U pacientů se zhoršenou funkcí jater musí být zahajovací dávka 10 mg denně. U těchto pacientů nesmí dávka překročit 30 mg a pacienti musí být klinicky sledováni.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

U pacientů s mírně až středně zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů se závažným zhoršením funkce ledvin (clearance kreatininu <20 ml/min) nejsou dostupné adekvátní údaje, a proto se u těchto pacientů podávání citalopramu nedoporučuje.

Citalopram musí být vysazován pomalu. Doporučuje se, aby byla dávka snižována postupně po dobu 1 až 2 týdnů.

4.3 Kontraindikace

Přípravek je kontraindikován u pacientů s přecitlivělostí na léčivou látku citalopram nebo na kteroukoliv pomocnou látku obsaženou v přípravku.

Inhibitory monoaminoxidázy

Citalopram nesmí být podáván v kombinaci s inhibitory monoaminoxidázy (MAOI). Citalopram nesmí být podáván po dobu 14 dnů po skončení léčby s ireversibilními MAOI nebo po specifikované době po skončení léčby reverzibilními MAOI (RIMA), jak je stanoveno a předepsáno v textech RIMA. Léčba MAOI nebo RIMA nesmí být zahájena dříve než za 7 dnů po ukončení léčby citalopramem.

Byly popsány závažné, někdy až fatální reakce u pacientů léčených selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) v kombinaci s MAOI, včetně selektivního MAOI selegilinu a reverzibilního MAOI (RIMA) moklobemidu a také u pacientů, u kterých byla po nedávném ukončení léčby SSRI zahájena léčba MAOI.

V některých případech se vyskytly rysy serotoninového syndromu. Symtomy této lékové interakce s MAOI jsou následující: hypertermie, rigidita, myoklonus, nestabilita autonomních funkcí s možností rychlé fluktuační životních funkcí, změny psychického stavu, kam patří zmatenost, podrážděnost, extrémní agitovanost, která může přecházet do deliria až komatu.

Agonisté 5-HT

Je podezření, že serotoninergní účinky sumatriptanu mohou být zvýšeny SSRI. Do doby, než budou dostupné další důkazy, se nedoporučuje podávat simultánně citalopram s agonisty 5-HT, jako je např. sumatriptan.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Diabetes: U pacientů s diabetem může být při léčbě SSRI ovlivněna hladina glykémie. Proto je nutná úprava dávkování inzulínu nebo perorální antidiabetik.

Záchvaty křečí: Potenciálním rizikem antidepresivní léčby je výskyt epileptických záchvatů. Pokud se u kteréhokoliv pacienta objeví tyto záchvaty, musí být léčba ukončena. Citalopram nesmí být podáván pacientům s nestabilní epilepsií a pacienti se stabilizovanou epilepsií musí být pečlivě sledováni. Pokud se zvýší frekvence výskytu záchvatů, musí být léčba citalopramem ukončena.

Elektrokonvulsivní léčba (ECT): Existuje jen málo zkušeností se souběžnou léčbou citalopramem a elektrokonvulsivní léčbou, proto je nutná zvýšená opatrnost.

Manické stavy: U pacientů s manickými stavy nebo hypomanií v anamnéze je nutné citalopram podávat se zvýšenou opatrností. V případě nástupu manické fáze musí být léčba citalopramem ukončena.

Sebevražda: Vzhledem k tomu, že ke zlepšení deprese může dojít až během několika počátečních týdnů léčby nebo později, musí být pacienti v tomto období pečlivě sledováni. Možnost provedení sebevražedného pokusu je vlastní depresivnímu onemocnění a může přetrvávat až do doby, než je dosaženo výrazného léčebného účinku. Existuje obecná klinická zkušenost, že při každé antidepresivní léčbě může být riziko sebevražednosti zvýšeno, a to i v časném stádiu zlepšení onemocnění. Zyloram musí být předepisován v malém počtu tablet, aby se snížilo riziko předávkování.

Hemoragie: Při léčbě SSRI byly popsány poruchy krvácení jako jsou petechie a purpura, vaginální krvácení, krvácení do zažívacího traktu a jiné kožní nebo slizniční krvácení. Při souběžném užívání Zyloramu s perorálními antikoagulancii, léčivými látkami, o kterých je známo, že ovlivňují funkci krevních destiček nebo léčivými látkami, které mohou zvyšovat riziko hemoragií (např. atypická antipsychotika a fenotiaziny, většina tricyklických antidepresiv, acetylsalicylová kyselina a nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), tiklopidin a dipyridamol), stejně jako u pacientů s poruchou krvácivosti v anamnéze, je nutná zvýšená opatrnost.

V úvahu musí být vzaty také faktory, které mohou ovlivnit charakter minoritního metabolitu citalopramu (didemethylcitalopram), protože zvýšení jeho hladiny by teoreticky mohlo u citlivých jedinců způsobit prodloužení QTc intervalu. Avšak při monitorování EKG u 2500 pacientů v klinických studiích, včetně 277 pacientů s již existujícím srdečním onemocněním nebyly zaznamenány klinicky významné změny.

Při zahájení léčby panické poruchy byl u některých pacientů iniciován anxiogenní účinek. Užitím nízké počáteční dávky se sníží pravděpodobnost výskytu tohoto účinku. (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Inhibitory monoaminoxidázy (MAOI): Inhibitory monoaminoxidázy nesmí být užívány v kombinaci s SSRI (viz bod 4.3 Kontraindikace).

Citalopram nesmí být užíván souběžně s léčivými přípravky, které mají serotonergní účinky, jako je např. tramadol, tryptofan, oxitriptan, sumatriptan nebo jiné triptany (viz bod 4.3 Kontraindikace).

Serotoninový syndrom: U pacientů užívajících SSRI byl vzácně popsán serotoninový syndrom. Vývoj tohoto stavu může indikovat kombinace symptomů, např. agitovanost, třes, myoklonus a hypertermie. Léčba citalopramem musí být okamžitě ukončena a zahájena symptomatická léčba.

Hyponatremie: Hyponatremie a syndrom poruchy sekrece antidiuretického hormonu (SIAHD) byly popsány vzácně, především u starších pacientů a obvykle se upravily po vysazení léčby.

Třezalka: Při souběžném užívání citalopramu a herbálních přípravků obsahujících třezalku (*Hypericum perforatum*) se může vyskytnout zvýšení serotonergních účinků, jako je serotoninový syndrom. Proto citalopram a přípravky obsahující třezalku nemají být užívány souběžně (viz bod 4.5 Interakce).

Psychózy: Léčba psychotických pacientů trpících depresivními poruchami může zvětšovat psychotické symptomy.

Podávání citalopramu dětem a adolescentům do 18 let věku se nedoporučuje, protože u této populace nebyla stanovena bezpečnost a účinnost.

Podávání citalopramu pacientů se závažným postižením funkce ledvin (clearance kreatininu menší než 20 ml/min) se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné informace o použití u těchto pacientů (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

U pacientů se zhoršenou funkcí jater se doporučuje redukce dávky (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání) a je nutné pečlivě monitorovat jaterní funkce.

Tyto tablety obsahují malé množství monohydrátu laktózy. Pacienti trpící vzácnými dědičnými problémy intolerance galaktózy, Lappovým deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózou malabsorpci nesmí této lék užívat.

Použití u dětí a dospívajících do 18 let

Zyloram by neměl být použit k terapii dětí a dospívajících do 18 let. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, protichůdné chování a hněv)

byly v klinických studiích častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně, jestliže je rozhodnutí o léčbě založeno na klinické potřebě, pak by pacient měl být pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminoxidázy (MAOI): MAOI nesmí být podávány v kombinaci s SSRI. (viz bod 4.3 Kontraindikace).

Metabolismus citalopramu je jen částečně závislý na izoenzymu CYP2D6 jaterního cytochromu P450 a na rozdíl od jiných SSRI je citalopram jen slabým inhibitorem tohoto důležitého enzymatického systému, který se podílí na metabolismu řady léků (včetně antiarytmik, neuroleptik, beta-blokátorů, tricyklických antidepresiv (TCA) a některých SSRI). Vazba na proteiny je relativně nízká (< 80 %). Těmito vlastnostmi je dán nízký potenciál citalopramu působit klinicky významné interakce.

Alkohol: Kombinace citalopramu s alkoholem se nedoporučuje, přestože v klinických studiích nebyla objevena nežádoucí farmakodynamická interakce mezi citalopramem a alkoholem.

Serotonergní přípravky: Souběžné podávání serotonergních léků (např. tramadolu, dextromethorfanu, petidinu, tryptofanu, oxitriptanu, sumatriptanu a dalších triptanů) s citalopramem mohou mít za následek objevení se serotoninového syndromu. V kombinaci s triptany existuje potenciální riziko vasokonstrikce koronárních cév a také hypertenze. Z tohoto důvodu se současné užívání citalopramu a těchto léčivých látek nedoporučuje (viz bod 4.3 Kontraindikace).

Lithium: Mezi lithiem a citalopramem nebyly zjištěny žádné interakce. Avšak při současné aplikaci SSRI a lithia byly hlášeny serotoninové syndromy, proto musí být této souběžné aplikaci věnována zvýšená opatrnost a pečlivé a časté monitorování klinického stavu.

Nevyhnutelná opatrnost je také nutná u pacientů současně léčených perorálními antikoagulancii, léčivými látkami, které ovlivňují funkci destiček nebo jinými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat riziko hemoragií (např. NSAID, acetylsalicylová kyselina, dipyridamol, tiklopidin, atypická antipsychotika, fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv) (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

Souběžné podávání citalopramu a metoprololu (CYP2D6 substrát) má za následek dvojnásobné zvýšení hladiny metoprololu v plazmě. Žádné klinicky významné účinky na krevní tlak a akci srdeční nebyly pozorovány.

Ve farmakokinetických studiích nebylo pozorováno ovlivnění hladin citalopramu nebo imipraminu, ačkoliv hladina desipraminu, primárního metabolitu imipraminu, byla zvýšena. Při podávání desipraminu v kombinaci s citalopramem bylo pozorováno zvýšení koncentrace desipraminu v plazmě, proto může být nezbytné snížit dávku desipraminu.

Cimetidin, známý enzymatický inhibitor, způsobil mírné zvýšení průměrných hladin citalopramu v rovnovážném stavu. Proto se při podávání vyšších dávek citalopramu s vysokými dávkami cimetidinu doporučuje zvýšená opatrnost.

Mezi citalopramem a přípravky, které obsahují třezalku (*Hypericum perforatum*) se mohou vyskytnout farmakodynamické interakce s následným zvýšením výskytu nežádoucích účinků.

Při podávání citalopramu souběžně s benzodiazepiny, neuroleptiky, analgetiky, lithiem, alkoholem, antihistaminiky, antihypertenzivy, beta-blokátory a jinými kardiovaskulárními přípravky nebyly v klinických studiích pozorovány farmakodynamické interakce.

Zkušenosti s citalopramem neprokázaly žádné klinicky relevantní interakce s neuroleptiky. Nicméně s jinými SSRI nemůže být možnost farmakodynamické interakce vyloučena.

Nebylo zjištěno, že by absorpce a jiné farmakokinetické vlastnosti citalopramu byly ovlivněny potravou.

Při souběžném podávání nebyly citalopramem ovlivněny plazmatické hladiny karbamazepinu, CYP3A4 substrátu, jeho metabolitu karbamazepin-epoxidu.. Nicméně, protože karbamazepin je

induktor mikrosomálních enzymů, je nutné uvažovat o možnosti, že karbamazepin může zvyšovat clearance citalopramu, pokud jsou tyto přípravky podávány souběžně.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Na základě omezeného počtu podávání těhotným ženám neindikují dostupné údaje zvýšené riziko kongenitálních malformací novorozenců.

Ve studiích na zvířatech byla pozorována reprodukční toxicita, ale nesignalizovala přímé škodlivé účinky vzhledem k těhotenství, embryonálnímu/fetálnímu vývoji, porodu nebo postnatálnímu vývoji (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

Pokud byly těhotným ženám podávány SSRI do bezprostředně hrozícího porodu nebo do narození dítěte byly u novorozenců popsány následující účinky: podrážděnost, třes, hypertonie, zvýšení svalového tonu, trvalý pláč, obtíže při kojení nebo spaní. Tyto projevy mohou indikovat serotonergní účinky nebo syndrom z vysazení. Doba výskytu nebo trvání těchto symptomů teoreticky závisí na eliminačním poločasu vylučování tohoto přípravku.

Je nutné zvážit nezbytnost podávání citalopramu během těhotenství, a pokud je podáván až do doby hrozícího porodu nebo do narození dítěte, musí být novorozenec pečlivě sledován. Během těhotenství nesmí být léčba nikdy ukončena náhle.

Kojení:

Citalopram se vylučuje v malém množství do mateřského mléka. Výhody kojení musí převážit možné nežádoucí účinky pro dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Citalopram nezhoršuje intelektuální funkce ani psychomotorickou činnost. Nicméně je možné u pacientů, kterým byly předepsány psychotropní léky, očekávat obecně horší pozornost i soustředění, a to jak díky samotnému onemocnění, tak užívaným lékům nebo kombinaci obojího, je proto nutné pacienty upozornit na nutnost zvýšené opatrnosti při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích byla následující:

Velmi časté: >10 %; časté: > 1 - < 10 %; méně časté: > 0,1 - < 1,0 %; vzácné: > 0,01 - < 0,1 %; a velmi vzácné: < 0,01 % včetně jednotlivých hlášených případů.

Psychiatrické poruchy	
Velmi časté	Ospalost, nespavost, agitovanost, nervozita
Časté	Poruchy spánku, zhoršená koncentrace, abnormální sny, amnézie, úzkost, snížení libida, zvýšení chuti k jídlu, anorexie, apatie, sebevražedné pokusy, zmatenost
Méně časté	Euforie, zvýšení libida
Velmi vzácné	Halucinace, mánie, depersonalizace, záchvaty paniky (tyto symptomy mohou být projevem základního onemocnění)
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolesti hlavy, třes, závratě
Časté	Migréna, parestázie
Méně časté	Extrapyramidové poruchy, křeče
Velmi vzácné	Serotoninový syndrom
Srdeční poruchy	

Velmi časté	Palpitace
Časté	Tachykardie
Méně časté	Bradykardie
Velmi vzácné	Supraventrikulární a ventrikulární arytmie
Cévní poruchy	
Časté	Posturální hypotenze, hypotenze a hypertenze
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea, sucho v ústech, zácpa, průjem
Časté	Dyspepsie, zvracení, bolesti břicha, nadýmání, zvýšené slinění
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Poruchy močení, polyurie
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Úbytek tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté	Zvýšení hodnot jaterních enzymů
Respirační poruchy	
Časté	Rýma, sinusitida
Méně časté	Kašel
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	
Časté	Porucha ejakulace, anorgasmie u žen, bolestivá menstruace, impotence
Velmi vzácné	Galaktorea
Poruchy kůže a podkoží	
Velmi časté	Zvýšená potivost
Časté	Vyrážka, pruritus
Méně časté	Fotosenzitivita
Velmi vzácné	Angioedém
Oční poruchy	
Velmi časté	Porucha akomodace
Časté	Poruchy zraku
Zvláštní smyslové poruchy	
Časté	Změna chuti
Ušní poruchy	
Méně časté	Tinitus
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	
Méně časté	Myalgie

Velmi vzácné	Bolesti kloubů
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	
Velmi časté	Astenie
Časté	Únava, zívání
Méně časté	Alergické reakce, synkopa, malátnost
Velmi vzácné	Anafylaktoidní reakce, prolaktinemie

Při náhlém přerušení léčby citalopramem byly popsány vzácné případy závratí, bolesti hlavy, nauzea, zvracení, neklid nebo parestézie. Léčba nesmí být přerušena náhle. Reakce jsou obvykle mírné a vymizí bez dalších zákroků (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Byly popsány vzácné případy výskytu petechií, vaginálního krvácení, krvácení do zažívacího traktu nebo jiné kožní nebo slizniční krvácení.

Hyponatremie, způsobená pravděpodobně poruchou sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), byla popsána jako vzácný nežádoucí účinek. Starší pacienti se zdají být rizikovou skupinou.

4.9 Předávkování

Citalopram je podáván pacientům s potenciálním rizikem pokusu o sebevraždu a bylo také hlášeno několik pokusů o sebevraždu. Chybějí však detaily o dávce a případné kombinaci s jinými léky nebo alkoholem.

Smrtelná dávka není známa. Pacienti přežili i po požití až 2 g citalopramu. Účinky jsou potencovány alkoholem požitým ve stejnou dobu. Možná interakce s tricyklickými antidepresivy a MAOI.

Projevy: nauzea, zvracení, pocení, tachykardie, ospalost, koma, dystonie, křeče, hyperventilace a hyperpyrexie. Srdeční změny, které byly pozorovány zahrnovaly nodální rytmus, , prodloužení QT intervalů a široký QRS komplex. Byla popsána také prodloužená bradykardie s těžkou hypotenzí a synkopou.

Vzácně se při těžké otravě vyskytl „serotoninový syndrom“. Ten zahrnoval alteraci psychického stavu, neuromuskulární hyperaktivitu a autonomní nestabilitu. Může se vyskytnout hyperpyrexie a zvýšení kreatinin kinázy v séru. Rhabdomyolýza je vzácná.

Léčba:

Specifické antidotum neexistuje. Léčba je symptomatická a podpůrná. Pokud bylo velké množství léku požit v nedávné době, je nutné zvážit výplach žaludku (jestliže je pacient v bezvědomí, je nutné nejprve provést intubaci). Jinak je nutné jako základ podat živočišné uhlí, aby se snížila další absorpce. Pro urychlení pasáže je vhodné zvážit podání laxativ, např. síran sodný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, ATC kód: N 06A B 04

Biochemické a behaviorální klinické studie prokázaly, že citalopram je účinným inhibitorem zpětného vychytávání serotoninu (5-HT). Na inhibici zpětného vychytávání nevzniká tolerance ani po dlouhodobé léčbě citalopramem.

Citalopram je nejselektivnějším inhibitorem zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), dosud popsaným, s žádným nebo minimálním vlivem na vychytávání noradrenalinu (NA), dopaminu (DA) nebo gama aminobutyrylové kyseliny (GABA).

Na rozdíl od mnoha tricyklických antidepresiv a některých novějších SSRI nemá citalopram žádnou nebo jen velmi malou afinitu k následujícím skupinám receptorů: 5-HT_{1A}; 5-HT₂; DA D₁ ; D₂ receptorům, α₁ a α₂, β-adrenoreceptorům, histaminu H₁, muskarinovým, cholinergním, benzodiazepinovým a opioidním receptorům. Řada funkčních *in vitro* testů na izolovaných orgánech, stejně jako řada funkčních *in vivo* testů potvrdily nedostatek receptorové afinity. Absence účinků na receptory by mohla vysvětlit proč má citalopram méně obvyklých nežádoucích účinků, jako je sucho v ústech, rozmazané vidění, poruchy funkce žlučníku a střev, neostře vidění, sedace, kardiotoxicita a ortostatická hypotenze.

Potlačení rychlého nástupu první REM fáze spánku je bráno jako ukazatel antidepresivní aktivity. Podobně jako tricyklická antidepresiva, další SSRI a inhibitory MAO, prodlužuje citalopram tuto dobu a zvyšuje podíl hlubokého spánku s pomalými vlnami.

Ačkoliv se citalopram neváže na opioidní receptory, potencuje antinociceptivní účinek běžně užívaných opioidních analgetik. Po podání citalopramu byla pozorována potenciace d-amfetaminem vyvolané hyperaktivity.

Hlavní metabolity citalopramu jsou též SSRI, i když jejich účinnost a selektivita jsou nižší než u samotného citalopramu. Avšak poměry selektivity citalopramu jsou vyšší než u jiných SSRI. Metabolity nepřispívají k celkovému antidepresivnímu účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je citalopram je téměř kompletně vstřebáván a to nezávisle na příjmu potravy (průměrná hodnota T_{max} je 3,8 hodiny). Biologická dostupnost se po perorálním podání blíží 80 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem (V_{dβ}) je přibližně 12,3 l/kg. Na proteiny plazmy se citalopram a jeho hlavní metabolity váží méně než z 80 %.

Metabolismus

Citalopram je metabolizován na aktivní demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram –N-oxid a inaktivní deaminovaný derivát kyseliny propionové. Všechny aktivní metabolity jsou také SSRI, i když slabší než mateřský přípravek. V plazmě je převažující sloučeninou nezměněný citalopram.

Vylučování

Poločas vylučování (T_{1/2β}) je přibližně 1,5 dne a systémová plazmatická clearance (Cl_s) citalopramu je 0,33 l/min a perorální plazmatická clearance (C_{oral}) je 0,41 l/min.

Citalopram je vylučován především játry (85 %) a zbytek (15 %) ledvinami. Přibližně 12 – 23 % denní dávky se vyloučí nezměněno močí. Jaterní (zbytková) clearance je přibližně 0,35 l/min a renální clearance 0,068 l/min.

Kinetiky jsou lineární. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo během 1 až 2 týdnů. Průměrné koncentrace 250 nmol/l (100 až 500 nmol/l) byly dosaženy po dávce 40 mg denně. Není jasný vztah mezi hladinami citalopramu v plazmě a terapeutickou odpovědí nebo nežádoucími účinky.

Starší pacienti (≥65 roků)

U starších pacientů byl pozorován delší poločas a snížená clearance způsobené pomalejším metabolismem.

Zhoršená funkce jater

U pacientů se zhoršenou funkcí jater je citalopram vylučován pomaleji. Poločas citalopramu je téměř dvojnásobný a koncentrace v rovnovážném stavu je při dané dávce dvakrát vyšší než u pacientů s normální funkcí jater.

Zhoršená funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně zhoršenou funkcí ledvin je citalopram vylučován pomaleji, bez významnějšího vlivu na farmakokinetiku citalopramu. V současnosti není dostatek informací pro léčbu pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <20 ml/min).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích chronické toxicity nebyly pozorovány nálezy týkající se terapeutického užití citalopramu. Citalopram nevykázal mutagenní nebo karcinogenní potenciál. Ve studiích embryotoxicity byly, při dávkách toxických pro matku, prokázány abnormality skeletu. Účinky by mohly souviset s farmakologickou aktivitou nebo by mohly být nepřímým účinkem způsobených toxicitou pro matku. Potenciální riziko pro lidi není známo.

Po opakovaném podání potkanům byla v některých orgánech pozorována fosfolipidóza. Účinek byl reverzibilní po vysazení. Akumulace fosfolipidů byla pozorována v dlouhodobých studiích na zvířatech s mnoha kation-amfophilními léky. Klinický význam těchto zjištění není jasný.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy, mikrokrytalická celulóza, granulovaná mikrokrytalická celulóza, kukuřičný škrob, kopovidon, sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát.

Potahová vrstva

Potahová soustava Opadry 20H58983 bílá (hypromelosa, oxid titaničitý E171, propylenglykol, hyprolosa, mastek).

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 velikost balení

Čirý PVC/PVdC/Al blistr, krabička.

Velikost balení:

1, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 nebo 250 potahovaných tablet v balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ranbaxy (UK) Ltd., C. P. House, 97-107 Uxbridge Road, Ealing, London, W5 5TL, Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

20 mg: 30/173/04-C

40 mg: 30/174/04-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

18.11.2004

10. DATUM REVIZE TEXTU

1.3.2006