

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Citalopram-Teva 10 mg

Citalopram-Teva 20 mg

Citalopram-Teva 40 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

10 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg citalopramu (vo forme hydrobromidu).

20 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg citalopramu (vo forme hydrobromidu).

40 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg citalopramu (vo forme hydrobromidu).

Pomocná látka so známym účinkom

10 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 13,334 mg monohydrátu laktózy.

20 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 26,667 mg monohydrátu laktózy.

40 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 53,334 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

10 mg

Okrúhle biele tablety s priemerom 6 mm.

20 mg

Oválne biele tablety s deliacou ryhou na jednej strane a priemerom 8 mm.

40 mg

Oválne biele tablety s deliacou ryhou na jednej strane a priemerom 11 mm.

20 mg a 40 mg:

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba veľkých depresívnych epizód.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Po začatí liečby antidepresívny účinok nemožno očakávať skôr ako za 2 týždne. Liečba musí pokračovať, až kým je pacient počas 4-6 mesiacov bez príznakov. Citalopram sa musí vysadiť postupne, odporúča sa dávku postupne znižovať počas 1-2 týždňov.

Dospelí:

Citalopram sa má podávať ako jednorazová perorálna dávka 20 mg jedenkrát denne. V závislosti od individuálnej odpovede pacienta sa môže dávka zvýšiť maximálne na 40 mg denne.

Pediatrická populácia:

Citalopram sa nemá používať na liečbu detí a dospievajúcich do 18 rokov (pozri časť 4.4).

Starší (nad 65 rokov):

U starších pacientov sa dávka má znížiť na polovicu odporúčanej dávky, napríklad na 10-20 mg denne. Maximálna odporúčaná dávka u starších pacientov je 20 mg/deň.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s mierne až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je úprava dávkovania potrebná.

Opatrnosť sa odporúča u pacientov so závažnou renálnou poruchou (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min, pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa počas prvých dvoch týždňov liečby odporúča úvodná dávka 10 mg denne. V závislosti od individuálnej odpovede pacienta sa dávka môže zvýšiť na maximum 20 mg denne. U pacientov so závažne zníženou hepatálnou funkciou sa odporúča opatrnosť a starostlivá titrácia dávky (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou metabolizmu enzýmu CYP2C19

Pacientom s poruchou metabolizmu enzýmom CYP2C19 sa počas prvých dvoch týždňov liečby odporúča úvodná dávka 10 mg denne. V závislosti od individuálnej odpovede pacienta na liečbu sa môže dávka zvýšiť na maximálne 20 mg denne (pozri časť 5.2).

Abstinenčné príznaky po vysadení liečby

Liečba sa nesmie ukončiť náhle. Pri ukončovaní liečby citalopramom sa dávka musí znižovať postupne v intervaloch najmenej jedného až dvoch týždňov, aby sa znížilo riziko abstinenčných príznakov (pozri časti 4.4 a 4.8). Ak sa po znížení dávky pri ukončovaní liečby objavia závažné abstinenčné príznaky, môže sa uvažovať o obnovení pôvodnej predpísanej dávky. Lekár potom môže pokračovať v znižovaní dávky pozvoľnejším spôsobom.

Spôsob podávania

Citalopram sa má podávať ako jednorazová perorálna dávka buď ráno, alebo večer. Tablety možno užívať s jedlom alebo bez jedla, ale vždy s tekutinou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na citalopram alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- IMAO (inhibitory monoaminoxidázy)

V niektorých prípadoch sa prejavili podobné príznaky serotonínovému syndrómu.

Citalopram sa nemá podávať pacientom užívajúcim inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) vrátane selegilínu v dávke vyššej ako 10 mg/deň.

Citalopram sa nemá podávať 14 dní po skončení liečby ireverzibilnými IMAO alebo po určený čas po skončení liečby reverzibilnými IMAO (RIMA), ako sa uvádza v súhrne charakteristických vlastností pre RIMA.

IMAO sa nesmú začať podávať počas sedem dní po ukončení liečby citalopramom (pozri časť 4.5).

- Citalopram je kontraindikovaný v kombinácii s linezolidom, pokiaľ nie je zabezpečené dôkladné sledovanie pacienta a kontrolovanie krvného tlaku (pozri časť 4.5).
- Citalopram je kontraindikovaný u pacientov so známym predĺžením QT-intervalu alebo kongenitálnym syndrómom predĺženého QT .
- Citalopram je kontraindikovaný v kombinácii s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT-interval (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Informácie o liečbe starších pacientov a pacientov so zníženou funkciou obličiek a pečene si pozrite v časti 4.2.

Pediatrická populácia

Antidepressíva sa nemajú používať na liečbu detí a dospievajúcich do 18 rokov. V klinických štúdiách bolo samovražedné správanie (pokús o samovraždu a samovražedné myšlienky) a hostilita (najmä agresivita, nepriateľské správanie a zúrivosť) pozorované častejšie u detí a dospievajúcich, ktorí boli liečení antidepressívami ako u tých, ktorým bolo podávané placebo. Ak sa na základe klinickej potreby aj tak rozhodne o liečbe antidepressívami, musia byť u pacienta starostlivo sledované prejavy samovražedných symptómov. Dlhodobé údaje o bezpečnosti u detí a dospievajúcich, týkajúce sa rastu, dospievania a rozvoja kognitívnych a behaviorálnych funkcií nie sú k dispozícii.

Paradoxná úzkosť

U niektorých pacientov s panickou poruchou sa môžu zaznamenať intenzívnejšie symptómy úzkosti na začiatku liečby antidepressívami. Táto paradoxná reakcia zvyčajne ustupuje v priebehu prvých dvoch týždňov od začiatku liečby. Odporúča sa nízka úvodná dávka, aby znížila pravdepodobnosť paradoxných anxiogénnych účinkov (pozri časť 4.2).

Hyponatriémia

Pri použití SSRI bola ako zriedkavá nežiaduca reakcia hlásená hyponatriémia, pravdepodobne zapríčinená neprimeranou sekréciou antidiuretického hormónu (SIADH), ktorá po skončení liečby zvyčajne ustúpi. Ženy v staršom veku sú zrejme vystavené obzvlášť vysokému riziku jej vzniku.

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo zhoršenie klinického stavu

Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodením a samovraždou (udalosti spojené so samovraždou).

Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie.

Nakoľko sa zlepšenie nemusí ukázať počas prvých niekoľkých alebo viacerých týždňoch liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nenastane zlepšenie.

Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Pacienti s anamnézou suicidálnych príhod alebo významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby. Meta-analýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepressívnych liekov u dospelých pacientov so psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepressívami, v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu akékoľvek klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo

myšlienok a neobyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Akatízia/psychomotorický nepokoj

Používanie SSRI/SNRI sa spája s rozvojom akatízie, ktorá je charakterizovaná subjektívnym nepríjemným alebo obavy vyvolávajúcim nepokojom a potrebou častejšieho pohybu sprevádzaného neschopnosťou pokojne sedieť alebo stáť. Výskyt týchto príznakov je najpravdepodobnejší počas prvých týždňov liečby. U pacientov s uvedenými príznakmi môže byť zvyšovanie dávky nevhodné.

Mánia

U pacientov s maniodepresívnou chorobou môže nastať zmena smerom k manickej fáze. Ak sa u pacienta začne manická fáza, liečba citalopramom sa musí ukončiť.

Záchvaty kŕčov

Pri podávaní antidepresív existuje možné riziko vzniku záchvatov kŕčov. Liečba citalopramom sa musí ukončiť u každého pacienta, u ktorého vzniknú záchvaty kŕčov. Pacientom s nestabilnou epilepsiou sa citalopram nemá podávať a pacientov s s kontrolovanou epilepsiou treba pri jeho podávaní starostlivo sledovať. Ak dôjde k zvýšeniu frekvencie záchvatov kŕčov, liečba citalopramom sa musí ukončiť.

Diabetes

U pacientov s diabetes mellitus môže liečba liekom SSRI zhoršiť kontrolu glykémie. Môže byť potrebné upraviť dávku inzulínu a/alebo perorálnych antidiabetík.

Serotonínový syndróm

V zriedkavých prípadoch bol u pacientov užívajúcich SSRI hlásený serotonínový syndróm. Vznik tohto stavu môže indikovať kombinácia príznakov, akými sú agitovanosť, tremor, myoklónia a hypertermia. V takomto prípade sa liečba citalopramom musí okamžite ukončiť a musí sa začať symptomatická liečba.

Serotonínergné lieky

Citalopram sa nesmie podávať súbežne s liekmi so serotonínernými účinkami, akými sú sumatriptán alebo ostatné triptány, tramadol, buprenorfín, oxitriptán a tryptofán.

Krvácanie

Pri podávaní SSRI boli hlásené prípady predĺženého času krvácania a/alebo abnormality spojené s krvácaním, napríklad ekchymóza, gynekologické krvácanie, gastrointestinálne krvácanie a podkožné alebo slizničné krvácanie (pozri časť 4.8). Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) môžu zvyšovať riziko popôrodného krvácania (pozri časti 4.6 a 4.8). Odporúča sa opatrnosť u pacientov užívajúcich SSRI, najmä ak súbežne užívajú liečivá, o ktorých je známe, že ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek alebo iné liečivá, ktoré zvyšujú riziko krvácania, ako aj u pacientov s poruchami krvácania v anamnéze (pozri časť 4.5).

Elektrokonvulzívna terapia (ECT)

Existuje len obmedzené množstvo klinických skúseností o súbežnom podávaní SSRI s elektrokonvulzívnou terapiou, preto sa odporúča opatrnosť.

Reverzibilné selektívne MAO-A inhibítory

Kombinácia citalopramu a MAO-A inhibítorov sa všeobecne neodporúča vzhľadom k riziku nástupu serotonínového syndrómu (pozri časť 4.5).

Informácie o súbežnej liečbe neselektívnymi, ireverzibilnými inhibítormi MAO si pozrite v časti 4.5.

Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

Nežiaduce účinky sa môžu častejšie vyskytnúť pri súbežnom užívaní citalopramu a rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*). Preto sa citalopram

a prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný nesmú užívať súbežne (pozri časť 4.5).

Príznaky z vysadenia pozorované po prerušení liečby SSRI:

Príznaky z vysadenia sú po prerušení liečby časté, najmä ak je prerušenie náhle (pozri časť 4.8). V opakovaných bezpečnostných klinických skúškach s citalopramom, boli pozorované nežiaduce udalosti po prerušení aktívnej liečby u 40 % pacientov oproti 20 % pacientov, pokračujúcich v liečbe citalopramom.

Riziko príznakov z vysadenia môže závisieť od niekoľkých faktorov vrátane dĺžky liečby, dávky použitej v liečbe a rýchlosti znižovania dávky. Najčastejšie hlásené reakcie sú závraty, zmyslové poruchy (vrátane parestázie), poruchy spánku (vrátane insomnie a intenzívnych snov), agitovanosť alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, tras, zmätenosť, potenie, bolesť hlavy, hnačka, palpácie, emocionálna nestabilita, podráždenosť a poruchy videnia. Tieto príznaky sú zvyčajne mierne až stredne ťažké, avšak u niektorých pacientov môže byť ich intenzita závažná.

Zvyčajne sa vyskytnú počas niekoľkých prvých dní po prerušení liečby, ale takéto príznaky boli veľmi zriedkavo hlásené aj u pacientov, ktorí dávku vynechali neúmyselne. Tieto príznaky sú obvykle prechodné a zvyčajne ustúpia do 2 týždňov, aj keď u niektorých jedincov môžu trvať dlhšie (2 - 3 mesiace alebo dlhšie). Preto sa pri ukončovaní liečby odporúča, aby sa dávka citalopramu znižovala postupne počas doby niekoľkých týždňov alebo mesiacov podľa potrieb pacienta (pozri „Abstinenčné príznaky po vysadení liečby“, časť 4.2).

Titrácia dávky

Na začiatku liečby sa môže vyskytnúť insomnia a agitácia. Môže byť užitočná titrácia dávky.

Psychóza

Liečba psychotických pacientov s depresívnymi epizódami môže zvyšovať výskyt psychotických príznakov.

Predĺženie QT intervalu

U citalopramu bolo zistené, že spôsobuje od dávky závislé predĺženie QT intervalu. Prípady predĺženia QT intervalu a ventrikulárna arytmia vrátane *Torsades de pointes* boli hlásené počas post-marketingového obdobia, hlavne u pacientov ženského pohlavia s hypokaliémiou alebo s existujúcim predĺžením QT intervalu alebo inými srdcovými ochoreniami (pozri časti 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 a 5.1).

Opatrnosť sa odporúča u pacientov so signifikantnou bradykardiou, alebo u pacientov s nedávnym akútnym infarktomyokardu alebo nekompenzovaným srdcovým zlyhaním.

Nerovnováha elektrolytov ako je hypokaliémia a hypomagneziémia zvyšuje riziko malígnej arytmie a má byť upravená predtým ako sa začne liečba citalopramom.

Pri liečbe pacientov so stabilným srdcovým ochorením sa má pred začiatkom liečby zvážiť vyšetrenie EKG.

Ak sa počas liečby citalopramom vyskytnú znaky srdcovej arytmie, liečba sa má ukončiť a má sa urobiť EKG vyšetrenie.

Sexuálna dysfunkcia

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) môžu vyvolať príznaky sexuálnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Boli prijaté hlásenia o dlhodobej sexuálnej dysfunkcii, pričom príznaky pokračovali aj napriek ukončeniu liečby SSRI/SNRI.

Glaukóm s uzavretým uhlom

SSRI vrátane citalopramu môžu mať vplyv na veľkosť zreníc čo vedie k mydriáze. Tento mydriatický účinok môže spôsobiť zúženie očnému uhlu čo vedie k zvýšeniu intraokulárneho tlaku a ku glaukómu

s uzavretým uhlom hlavne u predisponovaných pacientov. Citalopram sa preto má užívať s opatnosťou u pacientov s glaukómom s uzavretým uhlom alebo glaukómom v anamnéze.

Poškodenie funkcie obličiek

Užitie citalopramu u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30ml/min) sa neodporúča, keďže nie sú dostupné informácie o použití u týchto pacientov (pozri časť 4.2)

Poškodenie funkcie pečene

V prípadoch poškodenia funkcie pečene sa odporúča zníženie dávky (pozri časť 4.2) a funkcia pečene musí byť starostlivo sledovaná.

Pomocné látky

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou, nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na filmom obalenú tabletu, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Na farmakodynamickej úrovni bolo pri užívaní citalopramu a moklobemidu a buspirónu hlásených niekoľko prípadov serotonínového syndrómu.

Kontraindikované kombinácie

Inhibítory MAO

Súbežne podávanie citalopramu a inhibítorov MAO môže spôsobiť závažné nežiaduce účinky, vrátane serotonínového syndrómu (pozri časť 4.3).

Boli hlásené prípady závažných, niekedy až fatálnych reakcií u pacientov užívajúcich SSRI v kombinácii s inhibítorom monoaminoxidázy (MAO), vrátane ireverzibilného IMAO selegilínu a reverzibilného IMAO linezolidu a moklobemidu a rovnako u pacientov, u ktorých boli v nedávnej minulosti vysadené SSRI a začala sa liečba IMAO.

Niektoré prípady sa vyznačovali príznakmi podobnými serotonínovému syndrómu. Medzi príznaky interakcie liečiva s IMAO patrí: agitovanosť, tremor, hypertermia, rigidita, myoklonus, autonómna nestabilita s možnými rýchlymi výkyvmi vitálnych funkcií, zmeny mentálneho statusu, ktoré zahŕňajú zmätenosť, podráždenosť a extrémnu agitovanosť s progresom do delíria a kómy (pozri časť 4.3).

Predĺženie QT intervalu

Farmakokinetické a farmakodynamické štúdie citalopramu a iných liekov, ktoré predlžujú QT interval neboli uskutočnené. Aditívny účinok citalopramu a týchto liekov nemožno vylúčiť. Preto je kontraindikované súbežné podávanie citalopramu a liekov, ktoré predlžujú QT interval ako sú antiarytmiká triedy IA a III, antipsychotiká (napr. fentiazínové deriváty, pimozid, haloperidol), tricyklické antidepresíva, určité antimikrobiálne látky (napr. sparfloxacín, moxifloxacín, erytromycín IV, pentamidín, antimalarická liečba hlavne halofantrín), určité antihistaminiká (astemizol, mizolastin).

Pimozid

Súbežné podanie jednorazovej 2 mg dávky pimozidu jedincom, ktorí boli 11 dní liečení racemickým citalopramom v dávke 40 mg/deň, spôsobilo zvýšenie AUC a C_{max} pimozidu, hoci nie konzistentne

počas celej štúdie. Súbežné podanie pimozidu a citalopramu viedlo k priemernému zvýšeniu QT intervalu o približne 10 ms. Vzhľadom na interakciu zaznamenanú už pri nízkej dávke pimozidu je súbežné podávanie citalopramu a pimozidu kontraindikované.

Kombinácie, ktorých použitie si vyžaduje opatrnosť

Selegilín (selektívny inhibítor MAO-B)

V štúdií farmakokinetických/farmakodynamických interakcií sa pri súbežnom podávaní citalopramu (20 mg denne) a selegilínu (10 mg denne) (selektívny inhibítor MAO-B) nepreukázali žiadne klinicky závažné interakcie. Súbežné použitie citalopramu a selegilínu (v dávkach nad 10 mg denne) je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Serotonínerné lieky

Lítium a tryptofán

V klinických štúdiách, v ktorých sa citalopram podával súbežne s lítiom, sa nezistili žiadne farmakodynamické interakcie. Zaznamenali sa však prípady zosilnených účinkov pri podaní SSRI spolu s lítiom alebo tryptofanom, a preto je pri súbežnom podávaní citalopramu a týchto liekov potrebná opatrnosť. Je potrebné pokračovať v obvyklom, rutinnom monitorovaní hladín lítia.

Súbežné podávanie serotonínerných liečiv (napr. tramadolu, buprenorfinu, sumatriptanu) môže viesť k zosilneniu 5-HT asociovaných účinkov. Pokým nebudú dostupné ďalšie informácie, súbežné podávanie citalopramu a 5-HT agonistov ako je sumatriptán a iné triptány sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lubovník bodkovaný

Medzi SSRI a rastlinným liekom obsahujúcim ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môže dôjsť k farmakodynamickým interakciám vedúcim k zvýšenému výskytu nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4). Farmakokinetické interakcie sa neskúmali.

Krvácanie

Opatrnosť je potrebná u pacientov súbežne užívajúcich antikoagulanciá, lieky ovplyvňujúce funkciu trombocytov, ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), kyselina acetylsalicylová, dipyridamol a tiklopidín alebo iné lieky zvyšujúce riziko krvácania (napr. atypické antipsychotiká fenotiazíny, tricyklické antidepresíva) (pozri časť 4.4).

ECT (elektrokonvulzívna terapia)

Nie sú k dispozícii žiadne klinické štúdie preukazujúce riziká alebo prínosy kombinovaného použitia elektrokonvulzívnej terapie (ECT) a citalopramu (pozri časť 4.4).

Alkohol

Medzi alkoholom a citalopramom sa nepreukázali žiadne farmakodynamické ani farmakokinetické interakcie. Kombinácia citalopramu a alkoholu sa však neodporúča.

Lieky vyvolávajúce hypokaliémiu/hypomagneziémiu

Opatrnosť sa odporúča pri súbežnom podávaní liekov, ktoré indukujú hypokaliémiu/hypomagneziémiu, keďže tento stav zvyšuje rozvoj malígnych arytmií (pozri časť 4.4).

Lieky znižujúce záchvatový prah

SSRI môžu znižovať záchvatový prah. Opatrnosť sa odporúča, ak sa súbežne užívajú ostatné lieky schopné znížiť prahovú hodnotu záchvatov (napr. antidepresíva (tricyklické, SSRI), neuroleptiká (butyrofenóny, fenotiazíny, tioxantény a), meflochín, bupropion a tramadol).

Neuroleptiká

Skúsenosti s citalopramom neodhalili žiadne klinicky relevantné interakcie s neuroleptikami. Avšak, tak ako s inými SSRI, nemožno vylúčiť možnosť farmakodynamickú interakcie.

Farmakokinetické interakcie

Biotransformácia citalopramu na demetylcitalopram je sprostredkovaná CYP3A4 (približne 38 %), CYP2D6 (približne 31 %) a CYP2C19 (približne 31 %) izoenzýmami cytochrómu P450. Táto skutočnosť, že citalopram je metabolizovaný viac ako jedným CYP znamená, že inhibícia jeho biotransformácie je menej pravdepodobná keďže inhibícia jedným enzýmom môže byť kompenzovaná iným. Preto súbežné podávanie citalopramu s inými liekmi v klinickej praxi má veľmi malú pravdepodobnosť tvorby farmakokinetických liekových interakcií.

Jedlo

Nie sú žiadne hlásenia o vplyve potravy na absorpciu a iné farmakokinetické vlastnosti citalopramu.

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku citalopramu

Súbežné podávanie ketokonazolu (silný inhibítor CYP3A4) nepozmenilo farmakokinetiku citalopramu.

Štúdiá farmakokinetických interakcií medzi lítiom a citalopramom neodhalila žiadne farmakokinetické interakcie (pozri tiež vyššie). Zaznamenali sa však prípady zosilnených serotonínerných účinkov, keď sa SSRI podávali v kombinácii s lítiom alebo tryptofánom. Pri súbežnom podávaní citalopramu s týmito liečivami sa odporúča opatnosť. Je potrebné pokračovať v obvyklom, rutinnom monitorovaní hladín lítia.

Cimetidín

Cimetidín známy enzýmový inhibítor spôsobuje mierne zvýšenie priemerných hladín citalopramu v rovnovážnom stave. Opatnosť sa preto odporúča, ak sa podáva citalopram v kombinácii s cimetidínom. Môže byť nariadená úprava dávkovania.

Inhibítory CYP2C19

Súbežné podanie escitalopramu (aktívneho enantioméru citalopramu) s omeprazolom v dávke 30 mg raz denne (inhibítorom CYP2C19) spôsobilo mierne (približne 50%) zvýšenie plazmatických koncentrácií escitalopramu.

Opatnosť sa odporúča pri súbežnom podávaní inhibítorov CYP2C19 (napr. omeprazol, ezomeprazol, flukonazol, fluvoxamín, lanzoprazol, tiklopidín) alebo cimetidínu. Môže byť nariadená úprava dávkovania na základe sledovania nežiaducich účinkov počas súbežnej liečby.

Metoprolol

Odporúča sa opatnosť ak sa citalopram súbežne užíva s liekmi, ktoré sú metabolizované hlavne týmto enzýmom a ktoré majú úzky terapeutický index napr. flekainid, propafenón a metoprolol (ak sa užíva pri srdcovom zlyhaní) alebo niektoré na CNS účinkujúce lieky, ktoré sú hlavne metabolizované CYP2D6, napr. antidepresíva ako sú desipramín, klomipramín a nortriptylín alebo antipsychotiká ako risperidón, tioridazín a haloperidol. Môže byť nariadená úprava dávky. Súbežné podanie s metoprololom má za následok dvojnásobné zvýšenie plazmatickej úrovne metoprololu, ale nemá štatisticky významné zvýšenie účinku metoprololu na krvný tlak a srdcový rytmus.

Metabolizmus escitalopramu je sprostredkovaný hlavne enzýmom CYP2C19. CYP3A4 a CYP2D6 tiež môžu prispievať k metabolizmu, hoci v menšej miere. Metabolizmus hlavného metabolitu S-DCT (demetylovaný escitalopram) je zrejme čiastočne katalyzovaný enzýmom CYP2D6.

Účinky citalopramu na iné lieky

Escitalopram (aktívny enantiomér citalopramu) je inhibítor enzýmu CYP2D6. Opatnosť sa odporúča pri súbežnom podávaní citalopramu s liekmi, ktoré sú metabolizované týmto enzýmom, a ktoré majú úzky terapeutický index, napr. flekainid, propafenón a metoprolol (keď sa užívajú pri srdcovom zlyhaní) alebo niektoré lieky pôsobiace na CNS, ktoré sú metabolizované hlavne prostredníctvom CYP2D6 napr.

antidepresíva ako sú desipramín, klomipramín a nortriptylín alebo antipsychotiká ako risperidón, tiolidazín a haloperidol. Môže byť nariadená úprava dávkovania.

V štúdií farmakokinetických/farmakodynamických interakcií sa pri súbežnom podávaní citalopramu a metoprololu (substrátu CYP2D6) zdravým dobrovoľníkom preukázalo dvojnásobné zvýšenie koncentrácie metoprololu, ale nezistilo sa štatisticky významné zvýšenie účinku metoprololu na krvný tlak a srdcovú frekvenciu.

Citalopram a demetylcitalopram sú zanedbateľnými inhibítormi CYP2C9, CYP2E1 a CYP3A4 a sú iba slabými inhibítormi CYP1A2, CYP2C19 a CYP2D6 v porovnaní s inými SSRI, ktoré sú preukázateľne významnými inhibítormi.

Levomepromazín, digoxín, karbamazepín

Pri súbežnom podaní citalopramu a substrátov CYP1A2 (klozapínu a teofylínu), CYP2C9 (warfarínu), CYP2C19 (imipramínu a mefenytóinu), CYP2D6 (sparteínu, imipramínu, amitriptylínu, rizperidónu) a CYP3A4 (warfarínu, karbamazepínu (a jeho metabolitu karbamazepín-epoxidu) a triazolamu) sa nezistili žiadne zmeny, alebo iba veľmi malé, klinicky nezávažné zmeny.

Medzi citalopramom a levomepromazínom alebo digoxínom sa nezistila žiadna farmakokinetická interakcia (čo svedčí o tom, že citalopram ani neindukuje ani neinhibuje P-glykoproteín).

Dezipramín, imipramín

Vo farmakokinetickej štúdií sa nepreukázal účinok na hladinu citalopramu, ani na hladinu imipramínu, i keď hladina dezipramínu, primárneho metabolitu imipramínu bola zvýšená. Pri podávaní dezipramínu v kombinácii s citalopramom sa zistilo zvýšenie plazmatickej koncentrácie dezipramínu. Môže byť nutné zníženie dávky dezipramínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Publikované údaje získané o podávaní gravidným ženám (viac než 2 500 exponovaných gravidít) nepreukázalo malformačné ani toxické účinky na plod/novorodenca. Citalopram sa však nemá užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné a len po dôkladnom zvážení rizika/prospechu.

Novorodencov je potrebné sledovať, ak matka pokračovala v užívaní citalopramu až do neskorých štádií gravidity, obzvlášť v treťom trimestri. Počas tehotenstva je potrebné vyhnúť sa náhlemu prerušeniu liečby.

Nasledujúce symptómy sa môžu objaviť u novorodencov matiek, ktoré užívali antidepresíva zo skupiny SSRI/SNRI v neskorších štádiách gravidity: poruchy dýchania, cyanóza, apnoe, záchvaty-kŕče, nestálosť telesnej teploty, problémy s kŕmením, vracanie, hypoglykémia, hypertónia, hypotónia, hyperreflexia, tras, nepokoj, iritabilita, letargia, neustály plač, ospalosť a ťažkosti so spánkom. Tieto symptómy sú buď spôsobené serotonergnými účinkami lieku alebo sú to symptómy z prerušenia liečby. Vo väčšine prípadov sa komplikácie objavia okamžite alebo zanedlho (< 24 hodín) po pôrode.

Epidemiologické štúdie naznačujú, že použitie SSRI počas tehotenstva, najmä počas pokročilého štádia tehotenstva, môže zvýšiť riziko vzniku perzistujúcej pľúcnej hypertenzie novorodencov (PPHN). Zistené riziko bolo približne 5 prípadov na 1 000 tehotenstiev. Vo všeobecnej populácii je výskyt PPHN 1 až 2 prípady na 1 000 tehotenstiev.

Údaje z pozorovaní naznačujú zvýšené riziko (menej ako dvojnásobné) popôrodného krvácania po vystavení SSRI/SNRI v priebehu jedného mesiaca pred pôrodom (pozri časti 4.4 a 4.8).

Dojčenie

Citalopram sa vylučuje do materského mlieka. Odhaduje sa, že dojča požití asi 5 % z dávky podanej matke prepočítanej na telesnú hmotnosť (v mg/kg). U dojčiat sa nezistili žiadne, alebo iba minimálne

nežiaduce účinky. Existujúce informácie však nepostačujú na zhodnotenie rizika pre dieťa. Ak sa liečba citalopramom považuje za nevyhnutnú, má sa uvažovať o prerušení dojčenia.

Fertilita

Mužská fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že citalopram môže ovplyvniť kvalitu spermií (pozri časť 5.3).

Prípady pacientov užívajúcich SSRI ukazujú, že účinok na kvalitu spermií je reverzibilný. Vplyv na ľudskú fertilitu nebol doteraz pozorovaný.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Citalopram má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Psychoaktívne lieky môžu znižovať schopnosť rozhodovať sa a reagovať na nebezpečenstvo. Pacienti musia byť informovaní o týchto účinkoch a musia byť varovaní, že ich schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje môže byť ovplyvnená.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie pozorované pri liečbe s citalopramom sú obvykle mierne a prechodné. Najčastejšie sa vyskytujú v priebehu prvého alebo druhého týždňa od začatia liečby a zvyčajne postupne ustúpia. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa MedDRA klasifikácie.

Pri nasledujúcich reakciách sa zistila súvislosť s podanou dávkou: zvýšené potenie, sucho v ústach, insomniá, somnolencia, hnačka, nauzea a únava.

Tabuľka uvádza percentuálny výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s liečbou SSRI a/alebo citalopramom, ktoré sa zaznamenali u $\geq 1\%$ pacientov v dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách alebo v období po uvedení lieku na trh. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Časté	Rinitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	Trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Hypersensitivita , anafylaktická reakcia
Poruchy endokrinného systému	Neznáme	Neprimeraná sekrécia ADH
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Znížená chuť do jedla, znížená hmotnosť
	Menej časté	Zvýšená chuť do jedla, zvýšená hmotnosť, anorexia
	Zriedkavé	Hyponatriémia
	Neznáme	Hypokaliémia
Psychické poruchy	Časté	Agitácia, znížené libido, úzkosť, nervozita, stav zmätenosti, abnormálny orgazmus (ženy), nezvyčajné sny, apatia
	Menej časté	Agresia, depersonalizácia, halucinácie, mánia, eufória
	Zriedkavé	Psychomotorický nepokoj
	Neznáme	Záchvaty paniky , bruxizmus, nepokoj, suicidálne predstavy, suicidálne správanie ¹
Poruchy nervového	Veľmi časté	Somnolencia, insomniá, bolesť hlavy

systému	Časté	Tremor, parestézia, závraty, poruchy pozornosti
	Menej časté	Synkopa
	Zriedkavé	Kŕče typu grand mal, dyskinézia, poruchy chuti
	Neznáme	Kŕče, serotonínový syndróm, extrapyramídálne poruchy, akatízia, porucha hybnosti
Poruchy oka	Menej časté	Mydriáza
	Neznáme	Poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté	Palpitácie
	Menej časté	Bradykardia, tachykardia
	Neznáme	predĺžený QT na elektrokardiograme, ventrikulárna arytmia vrátane <i>Torsades de pointes</i> ²

Poruchy ciev	Zriedkavé	Krvácanie
	Neznáme	Ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Zívanie
	Menej časté	Kašeľ
	Neznáme	Epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Suchosť v ústach, nauzea
	Časté	Hnačka, vracanie, zápcha, dyspepsia, abdominálna bolesť, flatulencia, zvýšené slinenie
	Neznáme	Gastrointestinálne krvácanie (vrátane rektálneho krvácania)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	Hepatitída
	Neznáme	Nezvyčajné výsledky pečeneových testov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Zvýšené potenie
	Časté	Pruritus
	Menej časté	Urtikária, alopecia, vyrážka, purpura, fotosenzitívna reakcia
	Neznáme	Ekchymóza, angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Myalgia, artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Poruchy močenia
	Menej časté	Retencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Impotencia, poruchy ejakulácie, zlyhanie ejakulácie
	Menej časté	Ženy: Menorágia
	Neznáme	Ženy: Metrorágia, <u>popôrodné krvácanie</u> Muži: Priapizmus, galaktorea
Celkové poruchy a reakcie v miestpodania	Veľmi časté	Asténia
	Časté	Únava

	Menej časté	Edém, nevoľnosť
	Zriedkavé	Pyrexia

Počet pacientov: citalopram/placebo = 1346/545

¹ Boli hlásené prípady suicidálnych myšlienok a suicidálneho správania počas liečby citalopramom alebo skoro po prerušení liečby (pozri časť 4.4)

² predĺženie QT intervalu Počas post-marketingového obdobia boli hlásené predĺženia QT intervalu a ventrikulárnej arytmie, vrátane *Torsades de Pointes*, prevažne u pacientov ženského pohlavia, pacientov s hypokaliémiou alebo u pacientov s už existujúcim predĺžením QT intervalu alebo iným ochorením srdca (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 a 5.1).

³ Táto udalosť bola hlásená pre terapeutickú skupinu SSRI/SNRI (pozri časti 4.4 a 4.6).

Fraktúry kostí

Epidemiologické štúdie, hlavne vykonané hlavne u pacientov vo veku 50 rokov a viac poukázali na zvýšené riziko zlomenín kostí u pacientov, ktorí užívajú SSRI a tricyklické antidepresíva.

Mechanizmus vedúci k zvýšenému riziku nie je známy.

Abstinenčné príznaky po vysadení liečby SSRI

Vysadenie citalopramu (najmä ak je náhle), často vedie k vzniku abstinenčných príznakov.

Najčastejšie hlásené reakcie sú závraty, zmyslové poruchy (vrátane parestézie), poruchy spánku (vrátane nespavosti a živých snov), agitácia alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, tremor, zmätenosť, potenie, bolesť hlavy, hnačka, palpitácie, emočná labilita, podráždenosť a poruchy videnia. Vo všeobecnosti sú tieto symptómy mierne až stredne závažné a dočasné; u niektorých pacientov však môžu byť závažné a/alebo trvať dlhšie. Preto sa pri ukončení liečby citalopramom odporúča postupné znižovanie dávky (pozri časť 4.2 a 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Toxicita

Komplexné klinické údaje o predávkovaní citalopramom sú obmedzené a v mnohých prípadoch išlo o súbežné predávkovanie inými liekmi/alkoholom. Hlásené boli smrteľné prípady predávkovania samotným citalopramom; avšak vo väčšine smrteľných prípadov išlo o súbežné predávkovanie inými liekmi.

Príznaky

V nahlásených prípadoch predávkovania citalopramom boli zaznamenané nasledujúce príznaky: kŕče, tachykardia, somnolencia, predĺženie QT intervalu, kóma, vracanie, tremor, hypotenzia, zastavenie srdca, nauzea, serotonínový syndróm, agitovanosť, bradykardia, závraty, blokáda ramienka, predĺženie QRS, hypertenzia, mydriáza, *Torsades de pointes*, stupor, potenie, cyanóza, hyperventilácia a atriálna a ventrikulárna arytmia.

Liečba

Špecifické antidotum citalopramu nie je známe. Liečba má byť symptomatická a podporná. Odporúča sa podať aktívne uhlie a osmotické laxatíva (ako je síran sodný) a vykonať výplach žalúdka. Keď je porušené vedomie, musí sa pacient intubovať. Musí sa monitorovať EKG a vitálne funkcie.

EKG monitorovanie sa odporúča v prípade predávkovania u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním/bradyarytmiou, u pacientov užívajúcich súbežnú medikáciu, ktorá predlžuje QT interval, alebo u pacientov so zmeneným metabolizmom, napr. poruchou funkcie pečene.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina

Antidepresíva, selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu

ATC kód: N06AB04

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Tolerancia na inhibičný účinok citalopramu na 5-HT vychytávanie sa nevyskytuje ani počas dlhodobej liečby.

Antidepresívny účinok je pravdepodobne spojený so špecifickou inhibíciou vychytávania serotonínu v mozgových neurónoch.

Citalopram prakticky nemá žiadny účinok na vychytávanie noradrenalínu, dopamínu a kyseliny gama-aminomaslovej v neurónoch. Ukázalo sa, že citalopram nemá žiadnu, alebo len veľmi malú afinitu k cholinergným, histaminergným a rôznym adrenergným, serotoninergným a dopaminergným receptorom. Citalopram je bicyklický derivát izobenzofuránu, ktorý nie je chemicky príbuzný s tricyklickými a tetracyklickými antidepresívami alebo s inými dostupnými antidepresívami. Hlavné metabolity citalopramu sú tiež selektívne inhibítory vychytávania serotonínu, hoci v menšej miere. Neuvádza sa, že by metabolity prispievali k celkovému antidepresívnemu účinku.

V dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej EKG štúdiu u zdravých jedincov bola zmena QTc z východiskovej hodnoty (korekcia podľa Fridericia) 7,5 msec (90% IS 5.9-9.1) pri dávke 20 mg/deň a 16.7 msec (90% IS 15.0-18.4) pri dávke 60 mg/deň (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná charakteristika liečiva

Absorpcia

Citalopram sa rýchlo absorbuje po perorálnom podaní: maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje v priemere po 4 (1-7) hodinách. Absorpcia nie je ovplyvnená príjmom potravy. Perorálna biologická dostupnosť je približne 80 %.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem je 12-17 l/kg. Väzba citalopramu a jeho metabolitov na plazmatické proteíny je približne 80 %.

Biotransformácia

Citalopram sa metabolizuje na demetylcitalopram, didemetylcitalopram, citalopram-N-oxid a deaminovaný derivát kyseliny propionovej. Derivát kyseliny propionovej je farmakologicky inaktívny. Demetylcitalopram, didemetyl citalopram a citalopram-N-oxid sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu, avšak slabšie ako pôvodná molekula.

Citalopram je primárne metabolizovaný prostredníctvom enzýmov CYP2C19 (60 %); a v menšom rozsahu enzýmami CYP3A4 (30 %) a CYP2D6 (10 %). Citalopram a demetylcitalopram sú slabé inhibítory CYP1A2, CYP2C19 a CYP2D6. Skutočnosť, že citalopram je metabolizovaný viac ako jedným CYP znamená, že inhibícia jeho biotransformácie je menej pravdepodobná ako inhibícia jedným enzýmom, ktorý môže byť kompenzovaný iným.

Eliminácia

Plazmatický polčas je približne 1,5 dňa. Po systémovom podaní je plazmatický klírens približne 0,3-0,4 l/min a po perorálnom podaní je plazmatický klírens približne 0,4 l/min.

Citalopram sa eliminuje prevažne pečeňou (85 %), ale čiastočne (15 %) tiež obličkami. Z množstva podaného citalopramu sa 12-23 % eliminuje v nezmenenej forme močom. Hepatálny klírens je približne 0,3 l/min a renálny klírens je 0,05-0,08 l/min.

Rovnovážne koncentrácie sa dosahujú po 1-2 týždňoch. Lineárna závislosť bola dokázaná medzi rovnovážnou plazmatickou koncentráciou a podanou dávkou. Pri dávke 40 mg denne sa dosiahne priemerná plazmatická koncentrácia približne 300 nmol/l. Nie je jasný vzťah medzi plazmatickou hladinou citalopramu a terapeutickou odpoveďou alebo nežiaducimi účinkami.

Charakteristiky osobitných skupín pacientov

Starší (≥ 65 rokov)

U starších pacientov sa v dôsledku spomaleného metabolizmu zistil dlhší biologický polčas a znížený klírens.

Porucha funkcie pečene

Eliminácia citalopramu prebieha u pacientov so zníženou funkciou pečene pomalšie. Biologický polčas citalopramu je približne dvakrát dlhší a rovnovážna plazmatická koncentrácia približne dvojnásobne vyššia v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s mierne až stredne závažnou poruchou renálnej funkcie sa pozoroval dlhší biologický polčas a malé zvýšenie expozície citalopramu. Citalopram sa eliminuje oveľa pomalšie, bez významného účinku na farmakokinetiku citalopramu. Nie sú k dispozícii údaje o liečbe pacientov s ťažkým renálnym poškodením (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min).

Polymorfizmus

U slabých metabolizérov CYP2C19 bolo pozorované, že majú dvojnásobne zvýšenú koncentráciu escitalopramu v plazme v porovnaní s extenzívnymi metabolizérmi. Neboli pozorované žiadne relevantné zmeny v expozícii u slabých metabolizérov CYP2D6 (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Po opakovanom podávaní u potkanov sa pozorovala fosfolipidóza niektorých orgánov. Účinok bol po vysadení reverzibilný. Akumulácia fosfolipidov bola v dlhodobých štúdiách na zvieratách pozorovaná u mnohých katiónamfobilných liekov. Klinický význam týchto zistení nie je jasný.

V štúdiách reprodukčnej toxicity u potkanov sa zistili skeletálne anomálie u novorodených mláďat, ale nezvýšila sa frekvencia malformácií. Tieto účinky môžu súvisieť s farmakologickou aktivitou alebo môžu byť dôsledkom toxicity pre matku. Perinatálne a postnatálne štúdie dokázali znížený počet prežívajúcich mláďat počas laktácie. Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Údaje na zvieratách ukazujú, že citalopram vyvoláva zníženie indexu fertility a indexu gravidity, zníženie počtu implantácií a abnormálny spermogram po expozícii, ktorá značne prekračuje expozíciu u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

kopovidón
sodná soľ kroskarmelózy (E 466)
glycerol (E 422)
monohydrát laktózy
stearát horečnatý (E 470b)

kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza (E 460i)

Obal tablety

hypromelóza (E 464)
mikrokryštalická celulóza (E 460i)
makrogol stearát 40 (E 431)
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

HDPE obal na tablety: čas použiteľnosti po prvom otvorení obalu na tablety je 100 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVdC-hliníkové blistre

10 mg

Veľkosti balenia 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 a 100 filmom obalených tabliet
Veľkosti balenia 50x1 filmom obalených tabliet v perforovaných jednotkových blistroch

20 mg/40 mg

Veľkosti balenia 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 a 120 filmom obalených tabliet
Veľkosti balenia filmom obalených tabliet v perforovaných jednotkových blistroch

HDPE obal na tablety s polypropylénovým skrutkovacím viečkom bezpečným pre deti s vysúšacou vložkou

10/20 mg

Veľkosti balenia 100 a 250 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem,
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

10 mg: 30/0179/06-S

20 mg: 30/0180/06-S

40 mg: 30/0181/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie 24. apríla 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. augusta 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2021