

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Citalopram Vitabalans 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 20 mg citalopramu (vo forme hydrobromidu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela, okrúhla, konvexná tableta s deliacou ryhou a logom „2“ na jednej strane. Priemer je 8 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba depresie. Panická porucha s agorafóbiou alebo bez agorafóbie. Obsedantno-kompulzívna porucha. Liečba depresie ako prevencia proti relapsu/rekurencii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Depresia

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

Antidepresívny účinok možno očakávať minimálne dva týždne po začatí liečby. Liečba má pokračovať, kým pacient nie je 4-6 mesiacov bez symptómov.

Panická porucha

Počas prvého týždňa sa odporúča jednorazová dávka 10 mg denne, dávka sa potom môže zvýšiť na 20 mg denne. V závislosti od individuálnej odpovede pacienta sa dávka môže zvýšiť na maximálne 40 mg denne. Prvé liečebné účinky sa zvyčajne objavujú po 2 – 4 týždňoch. Objavenie sa úplnej terapeutickej odpovede môže trvať do 3 mesiacov. Môže byť potrebné pokračovať v liečbe po dobu niekoľkých mesiacov. Dokumentácia z klinických štúdií účinnosti presahujúcich 6 mesiacov nie je dostatočná.

Obsedantno-kompulzívna porucha

Odporúča sa začiatočná dávka 20 mg denne. V závislosti od individuálnej odpovede pacienta sa dávka môže zvýšiť na maximum 40 mg denne. Prvé liečebné účinky sa zvyčajne objavujú po 2 – 4 týždňoch a ďalšie zlepšenie sa objaví pri pokračovaní liečby.

Preventívna liečba

Doba liečby je individuálna, zvyčajne ročná. Ukončenie liečby má prebiehať pod prísny dohľadom, aby sa zabránilo relapsu.

Starší pacienti (>65 rokov)

Liečba veľkých depresívnych epizód

U starších pacientov je potrebné dávku znížiť na polovicu odporúčanej dávky pre dospelých, t.j. 10-20 mg denne. Maximálna odporúčaná dávka pre starších pacientov je 20 mg denne.

Liečba panickej poruchy

Začiatková dávka je 10 mg raz denne. Po jednom týždni sa dávka môže zvýšiť na 20 mg denne. V závislosti od individuálnej odpovede pacienta sa dávka potom môže zvýšiť na maximálne 40 mg denne. Dávky nad 30 mg sa majú podávať len po starostlivom zvážení.

Pediatrická populácia

Citalopram sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.4).

Znížená funkcia obličiek

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

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min, pozri časť 5.2) sa odporúča opatrnosť.

Znížená funkcia pečene

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

Týchto pacientov je potrebné klinicky sledovať.

Slabí metabolizéri vo vzťahu k CYP2C19

Pre pacientov so známym slabým metabolizmom CYP 2C19 sa počas prvých dvoch týždňov liečby odporúča úvodná dávka 10 mg denne. V závislosti od individuálnej odpovede pacienta sa dávka môže zvýšiť na maximálne 20 mg denne (pozri časť 5.2).

Symptómy z vysadenia pozorované pri ukončení liečby SSRI

Je potrebné vyhnúť sa náhlemu prerušeniu liečby. Pri ukončovaní liečby citalopramom sa má dávka znižovať postupne po dobu aspoň jedného až dvoch týždňov, aby sa znížilo riziko reakcií z vysadenia (pozri časť 4.4 a časť 4.8). Ak sa po znížení dávky alebo po ukončení liečby objavia ťažko tolerovateľné symptómy, môže sa zvážiť obnovenie liečby s pôvodne predpísanou dávkou. Následne môže lekár pokračovať v znižovaní dávky, ale v pozvoľnejšom tempe.

Pre rôzne dávkovacie režimy majú byť predpísané vhodné sily.

Spôsob podávania

Citalopram sa má podávať ako jedna perorálna dávka, ráno alebo večer. Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla, ale vždy sa zapíjajú tekutinou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

IMAO (inhibitory monoaminoxidázy): Niektoré prípady vykazovali znaky pripomínajúce sérotonínový syndróm.

Citalopram sa nemá podávať pacientom, ktorí dostávajú inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), vrátane selegilínu v denných dávkach presahujúcich 10 mg/deň.

Citalopram sa nemá podávať štrnásť dní po ukončení liečby ireverzibilným IMAO alebo počas obdobia stanoveného po ukončení liečby reverzibilným IMAO (reverzibilný inhibitor monoaminoxidázy typu A, RIMA), ako je uvedené v predpisovanom texte RIMA. IMAO sa nemá začať používať po dobu siedmich dní po ukončení liečby citalopramom (pozri časť 4.5).

Citalopram je kontraindikovaný v kombinácii s linezolidom, pokiaľ neexistujú možnosti pre dôkladné pozorovanie a sledovanie krvného tlaku (pozri časť 4.5).

Citalopram je kontraindikovaný u pacientov, u ktorých je známe predĺženie QT intervalu alebo vrodený syndróm predĺženia QT intervalu.

Citalopram je kontraindikovaný súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba starších pacientov a pacientov so zníženou funkciou obličiek a pečene, pozri časť 4.2.

Pediatrická populácia

Citalopram sa nemá používať na liečbu detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Samovražedné správanie (pokusy o samovraždu a samovražedné myšlienky) a hostilita (predovšetkým agresivita, protichodné správanie a zlosť) boli v klinických skúšaní častejšie pozorované medzi deťmi a dospievajúcimi liečenými antidepresívami ako u pacientov, ktorí sa liečili placebom. Ak sa rozhodnutie o liečbe založené na objektívnej potrebe predsa len urobí, pacient má byť starostlivo sledovaný kvôli výskytu samovražedných symptómov.

Navyše chýbajú dlhodobé údaje o bezpečnosti u detí a dospievajúcich týkajúce sa rastu, dospievania a kognitívneho a behaviorálneho vývoja.

Paradoxná úzkosť

U niektorých pacientov s panickou poruchou sa môžu na začiatku liečby antidepresívami zvýrazniť symptómy úzkosti. Táto paradoxná reakcia obyčajne vymizne v priebehu prvých dvoch týždňov od začiatku liečby. Aby sa znížila pravdepodobnosť výskytu paradoxného anxiogénneho účinku, odporúča sa nižšia počiatočná dávka (pozri časť 4.2).

Hyponatriémia

Pri použití SSRI, pravdepodobne ako dôsledok neprimeraného uvoľňovania antidiuretického hormónu (SIADH), bola zriedkavo hlásená hyponatriémia, ktorá sa upravila po ukončení liečby. Riziko výskytu je vyššie najmä u starších pacientok.

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodzovaním a samovraždou (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Nakoľko sa zlepšenie nemusí prejaviť počas niekoľkých prvých alebo viacerých týždňov liečby, pacienti majú byť starostlivo monitorovaní až dovtedy, kým nenastane zlepšenie.

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

Iné psychické stavy, na liečbu ktorých bol citalopram predpísaný, môžu byť tiež spojené so zvýšeným rizikom suicidálneho správania. Tieto stavy môžu byť okrem toho spojené s veľkou depresívnou poruchou. Rovnaké opatrenia dodržiavané pri liečbe pacientov s veľkou depresívnou poruchou majú byť preto dodržiavané aj pri liečbe pacientov s inými psychiatrickými poruchami.

Pacienti so suicidálnymi príhodami alebo významnými prejavmi samovražedných myšlienok v anamnéze pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo pokusov o samovraždu, a preto majú byť počas liečby starostlivo sledovaní. Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických štúdií antidepresívnych liekov u dospelých pacientov so psychiatrickými

poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné počas liečby, hlavne na začiatku liečby a po zmene dávky, starostlivo kontrolovať. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobvyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc ihneď, ako sa tieto symptómy objavia.

Akatízia/psychomotorický nepokoj

Použitie SSRI/SNRI bolo spojené s vývojom akatízie, charakterizovanej subjektívne nepríjemným alebo vyčerpávajúcim nepokojom, a potrebou častého pohybu sprevádzanou neschopnosťou sedieť alebo nehybne stáť. To sa najpravdepodobnejšie vyskytne počas prvých pár týždňov liečby. Zvyšovanie dávky u pacientov, u ktorých sa rozvinuli tieto symptómy, môže byť škodlivé.

Mánia

U pacientov s manicko-depresívnou poruchou môže nastať zmena smerom k manickej fáze. Ak prejde pacient s manicko-depresívnou poruchou do manickej fázy, citalopram sa má prestať podávať.

Záchvaty

Záchvaty sú potenciálnym rizikom pri liečbe antidepresívami. U každého pacienta, u ktorého sa vyskytnú záchvaty, sa má citalopram prestať podávať. Pacientom s nestabilnou epilepsiou sa nemá podávať citalopram a pacienti s kontrolovanou epilepsiou sa majú dôkladne sledovať. Ak sa zvýši frekvencia záchvatov, citalopram sa má prestať podávať.

Diabetes

U pacientov s diabetom môže liečba SSRI ovplyvniť kontrolu glykémie. Môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu a/alebo perorálneho hypoglykemika.

Sérotonínový syndróm

V zriedkavých prípadoch sa u pacientov užívajúcich SSRI zaznamenal sérotonínový syndróm. Kombinácia symptómov, ako je agitácia, tremor, myoklónia a hypertermia, môže naznačovať rozvoj tohto ochorenia. Je potrebné ihneď ukončiť liečbu citalopramom a začať symptomatickú liečbu.

Sérotonínergické lieky

Citalopram sa nemá podávať súbežne so sérotonínergickými liekmi, ako sú sumatriptán alebo iné triptány, tramadol, buprenorfin, oxitriptán a tryptofán.

Hemorágia

Pri liečbe SSRI boli hlásené predĺženie času krvácania a/alebo abnormálne krvácania, ako sú ekchymóza, gynekologické krvácanie, gastrointestinálne krvácanie a iné krvácanie kože a slizníc (pozri časť 4.8). U pacientov užívajúcich SSRI sa odporúča opatrnosť, obzvlášť pri súbežnom užívaní s liečivami, o ktorých je známe, že ovplyvňujú funkciu trombocytov, alebo s inými liečivami, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania, ako aj u pacientov s poruchami krvácania v anamnéze (pozri časť 4.5).

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, 4.8).

EKL (elektrokonvulzívna liečba)

V dôsledku obmedzených klinických skúseností pri súbežnom podávaní SSRI a EKL sa odporúča opatrnosť.

Ľubovník bodkovaný

Súbežné užívanie citalopramu a rastlinných prípravkov s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) môže viesť ku zvýšenému výskytu nežiaducich účinkov. Preto sa citalopram a rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného nemajú užívať súčasne (pozri časť 4.5).

Symptómy z vysadenia pozorované pri ukončení liečby SSRI

Symptómy z vysadenia po ukončení liečby sú časté, obzvlášť ak je ukončenie náhle (pozri časť 4.8). V klinickom skúšaní prevencie rekurencie s citalopramom boli nežiaduce udalosti po ukončení liečby pozorované u 40 % pacientov oproti 20 % pacientom, ktorí pokračovali v liečbe citalopramom. Riziko symptómov z vysadenia môže závisieť od viacerých faktorov, vrátane trvania liečby a dávky a rýchlosti znižovania dávky. Závraty, zmyslové poruchy (vrátane parestézie a pocitov elektrického šoku), poruchy spánku (vrátane insomnie a intenzívnych snov), agitácia alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, tremor, zmätenosť, potenie, bolesť hlavy, hnačka, palpitácie, emočná nestabilita, podráždenosť a poruchy videnia sú najčastejšie hlásenými reakciami. Tieto symptómy sú všeobecne mierne až stredne závažné, avšak u niektorých pacientov môžu mať závažnú intenzitu. Zvyčajne sa vyskytujú počas prvých pár dní od ukončenia liečby, hoci veľmi zriedkavo sa zaznamenali hlásenia takýchto symptómov u pacientov, ktorí nedopatrením vynechali dávku. Vo všeobecnosti majú tieto symptómy obmedzený rozsah a zvyčajne odznejú do 2 týždňov, hoci u niektorých jedincov môžu pretrvávať (2 - 3 mesiace alebo dlhšie). Odporúča sa preto ukončovať liečbu citalopramom postupným znižovaním dávky po dobu niekoľkých týždňov alebo mesiacov podľa potrieb pacienta (pozri „Symptómy z vysadenia pozorované pri ukončení liečby SSRI“, časť 4.2).

Psychóza

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

Predĺženie QT intervalu

Pri citaloprame sa zistilo predĺženie QT intervalu v závislosti od dávky. Prípady predĺženia QT intervalu a ventrikulárnej arytmie, vrátane *Torsades de Pointes*, boli hlásené prípady po uvedení lieku na trh, prevažne u pacientov ženského pohlavia, s hypokaliémiou alebo s už existujúcim predĺžením QT intervalu alebo inými ochoreniami srdca (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 s nekompenzovaným zlyhaním srdca.

Poruchy elektrolytov ako hypokaliémia a hypomagneziémia zvyšujú riziko malígnej arytmie a majú byť upravené skôr, ako sa začne liečba citalopramom.

Ak sú liečení pacienti so stabilizovaným ochorením srdca, má sa zvážiť EKG kontrola skôr, ako sa začne liečba.

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

Glaukóm so zatvoreným uhlom

SSRI vrátane citalopramu môžu mať vplyv na veľkosť zrenice, čo vedie k mydriáze. Tento mydriatický účinok má potenciál zužovať uhol oka, čo vedie k zvýšenému vnútroočnému tlaku a glaukómu so zatvoreným uhlom, najmä u pacientov s predispozíciou. Citalopram sa má preto používať s opatrnosťou u pacientov s glaukómom so zatvoreným uhlom v anamnéze alebo glaukómom v anamnéze.

Iné upozornenia a opatrenia

Citalopram sa má predpísať v najmenšom účinnom množstve, aby sa minimalizovalo riziko predávkovania.

Na začiatku liečby sa môže objaviť insomnia a agitácia. Môže byť prospešná titrácia dávky.

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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Na farmakodynamickej úrovni boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu citalopramu s moklobemidom a s buspirónom.

Kontraindikované kombinácie

Predĺženie QT intervalu

Farmakokinetické a farmakodynamické štúdie medzi citalopramom a inými liekmi, ktoré predlžujú QT interval, sa nevykonali. Aditívny účinok citalopramu a týchto liekov sa nedá vylúčiť. Z tohto dôvodu je kontraindikované súbežné podanie citalopramu s inými liekmi, ktoré môžu predĺžiť QT interval, ako antiarytmiká triedy IA a III, niektoré antipsychotiká (napr. fenotiazínové deriváty, pimozyd, haloperidol), tricyklické antidepresíva, niektoré antimikrobiálne látky (napr. sparfloxacín, moxifloxacín, erytromycín i.v., pentamidín, antimalariká, najmä halofantrín), niektoré antihistaminiká (astemizol, mizolastín) atď.

Inhibítory MAO

Súčasné užívanie citalopramu a inhibítorov monoaminoxidázy môže viesť ku závažným nežiaducim účinkom, vrátane sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.3).

Prípady závažných a niekedy fatálnych reakcií sa zaznamenali u pacientov užívajúcich SSRI v kombinácii s inhibítorom monoaminoxidázy (IMAO), vrátane ireverzibilného IMAO selegilínu a reverzibilného IMAO linezolidu (neselektívny) a moklobemidu (selektívny pre typ A) a u pacientov, ktorí nedávno ukončili liečbu so SSRI a začali liečbu IMAO.

Niektoré prípady sa vyskytli s príznakmi pripomínajúcimi sérotonínový syndróm. Symptómy interakcie liečiva s IMAO zahŕňajú: agitáciu, tremor, myoklóniu a hypertermiu.

Ak sa postupuje bez zásahu, stav môže byť fatálny kvôli rabdomyolýze, centrálnej hypertermii a akútnym multiorgánovým poškodením, delíriu a kóme (pozri časť 4.3).

Pimozyd

Súbežné podávanie jednej dávky pimozidu 2 mg jedícom liečeným racemickým citalopramom v dávke 40 mg/deň počas 11 dní spôsobilo zvýšenie AUC a C_{max} pimozidu, i keď nie trvalo v priebehu štúdie. Súbežné podávanie pimozidu a citalopramu spôsobilo v priemere zvýšenie o približne 10 ms v QTc intervale. Pretože sa pozorovala interakcia s nízkou dávkou pimozidu, súbežné podávanie citalopramu a pimozidu je kontraindikované.

Kombinácie vyžadujúce osobitnú pozornosť pre použitie

Selegilín (selektívny inhibítor MAO-B)

Farmakokineticko/farmakodynamická interakčná štúdia súčasného podávania citalopramu (20 mg denne) a selegilínu (selektívny inhibítor MAO) (10 mg denne) nepreukázala žiadne klinicky významné interakcie. Súbežné užívanie citalopramu a selegilínu (v dávkach nad 10 mg denne) je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Sérotoninergické lieky

Lítium a tryptofán

Klinické štúdie, v ktorých bol podávaný citalopram súčasne s lítiom nepreukázali žiadne farmakodynamické interakcie. Boli však hlásené prípady zosilneného účinku, keď SSRI boli podané s

lítom alebo tryptofanom, a preto je potrebná opatrnosť pri súbežnom užívaní citalopramu a týchto liekov. Rutinné monitorovanie hladiny lítia má pokračovať ako obvykle.

Súbežné podávanie so sérotonínergickými liekmi (napr. tramadol, buprenorfin, sumatriptán alebo iné triptány, oxitriptán a tryptofán) môže viesť ku zosilneniu účinkov súvisiacich s 5-HT. Súčasné užívanie citalopramu a 5-HT agonistov ako je sumatriptán a iné triptány sa na základe dostupných informácií neodporúča (pozri časť 4.4).

Lubovník bodkovaný

Medzi SSRI a rastlinnými prípravkami s obsahom Lubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) môže dôjsť ku dynamickým interakciám, ktoré môžu viesť ku zvýšenému výskytu nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4). Farmakokinetické interakcie neboli skúmané.

Hemoragia

Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov, ktorí sú súbežne liečení antikoagulanciami (ako je warfarín), liekmi, ktoré ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek, ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), kyselina acetylsalicylová, dipyridamol a tiklopidín alebo iné lieky (napr. atypické antipsychotiká, fenotiazíny, tricyklické antidepresíva), ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 4.4).

EKL (elektrokonvulzívna liečba)

Nie sú žiadne klinické štúdie stanovujúce riziká alebo prínosy súbežného používania elektrokonvulzívnej liečby (EKL) a citalopramu (pozri časť 4.4).

Alkohol

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

Lieky indukujúce hypokaliémiu/hypomagneziémiu

Opatrnosť je potrebná pri súbežnom užívaní liekov indukujúcich hypokaliémiu/hypomagneziémiu, pretože tieto ochorenia zvyšujú riziko malígnych arytmií (pozri časť 4.4).

Lieky znižujúce prah pre vznik záchvatov

SSRI môžu znižovať prah pre vznik záchvatov. Odporúča sa opatrnosť pri súbežnom užívaní iných liekov schopných zníženia prahu pre vznik záchvatov (napr. antidepresíva (tricyklické, SSRI), neuroleptiká (fenotiazíny, tioxantíny a butyrofenóny), meflochín, bupropión a tramadol).

Farmakokinetické interakcie

Biotransformácia citalopramu na demetylcitalopram prebieha prostredníctvom izoenzýmov CYP2C19 (približne 38 %), CYP3A4 (približne 31 %) a CYP2D6 (približne 31 %) cytochrómového systému P450. Skutočnosť, že citalopram je metabolizovaný viac než jedným izoenzýmom znamená, že ak je inhibovaný jeden izoenzým, jeho funkcia môže byť nahradená iným, a preto je biotransformácia citalopramu menej pravdepodobná. Preto vznik farmakokinetickej liekovej interakcie pri súbežnom podaní citalopramu s inými liekmi používanými v klinickej praxi je málo pravdepodobný.

Jedlo

Neboli zaznamenané hlásenia o vplyve jedla na absorpciu a iné farmakokinetické vlastnosti citalopramu.

Účinok iných liekov na farmakokinetiku citalopramu

Súbežné podanie s ketokonazolom (silný inhibitor CYP3A4) nemení farmakokinetiku citalopramu.

Farmakokinetické interakčné štúdie lítia a citalopramu neodhalili žiadne farmakokinetické interakcie (pozri tiež vyššie).

Cimetidín

Cimetidín, známy enzýmový inhibítor, spôsobil mierny vzostup priemerných hladín citalopramu v rovnovážnom stave. Preto sa pri podávaní vysokých dávok citalopramu v kombinácii s vysokými dávkami cimetidínu odporúča opatrnosť.

Súbežné podanie escitalopramu (aktívny enantiomér citalopramu) s 30 mg omeprazolu raz denne (inhibítor CYP2C19) malo za následok mierne (približne 50 %) zvýšenie plazmatických koncentrácií escitalopramu. Preto sa vyžaduje zvýšená opatrnosť pri súbežnom podaní s inhibítormi CYP2C19 (napr. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamín, lanzoprazol, tiklopidín) alebo cimetidínom. Môže byť potrebné zníženie dávky citalopramu na základe sledovania nežiaducich účinkov počas súbežnej liečby (pozri časť 4.4).

Metoprolol

Escitalopram (aktívny enantiomér citalopramu) je inhibítor enzýmu CYP2D6. Opatrnosť sa odporúča pri súbežnom podávaní escitalopramu s liekmi, ktoré sú prevažne metabolizované týmto enzýmom a majú úzky terapeutický index, napr. flekainid, propafenón a metoprolol (ak sa použije pri srdcovom zlyhaní), alebo s niektorými liekmi pôsobiacimi na CNS, ktoré sú prevažne metabolizované CYP2D6, napr. antidepresíva, ako sú desipramín, klomipramín a nortryptilín alebo antipsychotiká ako rizperidón, tioridazín a haloperidol. Úprava dávkovania môže byť potrebná. Súbežné podávanie s metoprololom viedlo k dvojnásobnému zvýšeniu plazmatických hladín metoprololu, ale štatisticky nemalo významne zvýšený účinok na krvný tlak a srdcový rytmus.

Účinky citalopramu na iné lieky

Farmakokinetická/farmakodynamická interakčná štúdia preukázala pri súbežnom podaní citalopramu a metoprololu (substrát CYP2D6) dvojnásobné zvýšenie koncentrácie metoprololu, ale štatisticky nevýznamné zvýšenie účinku metoprololu na krvný tlak a tepovú frekvenciu u zdravých dobrovoľníkov.

Citalopram a demetylcitalopram v zanedbateľnej miere inhibujú CYP2C9, CYP2E1 a CYP3A4 a sú iba slabými inhibítormi CYP1A2 a CYP2C19 v porovnaní s ostatnými SSRI, ktoré sú signifikantnými inhibítormi týchto izoenzýmov.

Levomepromazín, digoxín, karbamazepín

Žiadne zmeny vo farmakokinetike alebo len veľmi malé klinicky nevýznamné zmeny boli pozorované pri podaní citalopramu so substrátmi CYP1A2 (klozapín a teofylín), CYP2C9 (warfarín), CYP2C19 (imipramín a mefenytóin), CYP2D6 (sparteín, imipramín, amitriptylín, rizperidón) a so substrátmi CYP3A4 (warfarín, karbamazepín (a jeho metabolit karbamazepín epoxid) a triazolam).

Medzi citalopramom a levomepromazínom, digoxínom (čo naznačuje, že citalopram neindikuje, ani inhibuje P-glykoproteín) alebo karbamazepínom a jeho metabolitom karbamazepínepoxidom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

Desipramín, imipramín

Vo farmakokinetickej štúdii sa nepreukázal žiadny vplyv na hladiny citalopramu alebo imipramínu, napriek hladine desipramínu, bol zvýšený primárny metabolit imipramínu. Pri súbežnom podávaní desipramínu s citalopramom, bola pozorovaná zvýšená plazmatická koncentrácia desipramínu. Môže byť potrebné znížiť dávku desipramínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Publikované údaje o podávaní gravidným ženám (viac ako 2 500 vystavených účinku) nenaznačujú žiadnu malformačnú fetó/neonatólnu toxicitu. Citalopram sa však nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné a len po dôkladnom zvážení rizika/prínosu.

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

Ak matka užívala SSRI/SNRI v neskorých štádiách gravidity, u novorodencov sa môžu vyskytnúť nasledovné symptómy: ťažkosti s dýchaním, cyanóza, apnoe, záchvaty, teplotná nestabilita, ťažkosti s kŕmením, vracanie, hypoglykémia, hypertónia, hypotónia, hyperreflexia, tremor, triaška, podráždenosť, letargia, neustály plač, somnolencia a ťažkosti so spánkom. Tieto symptómy môžu byť v dôsledku buď sérotonínnergických účinkov alebo symptómov z prerušenia liečby. Vo väčšine prípadov komplikácie začnú ihneď alebo krátko (<24 hodín) po pôrode.

Epidemiologické údaje naznačujú, že používanie SSRI počas gravidity, najmä počas pokročilej gravidity, môže zvýšiť riziko perzistujúcej pľúcnej hypertenzie novorodencov (PPHN). Pozorované riziko bolo približne 5 prípadov na 1 000 tehotenstiev. V bežnej populácii sa vyskytuje 1 až 2 prípady PPHN 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, 4.8).

Dojčenie

Citalopram sa vylučuje do materského mlieka. Odhaduje sa, že dojča dostane asi 5 % hmotnosti dávky podanej matke (v mg/kg). U novorodencov neboli pozorované žiadne, alebo len nepatrné udalosti. Napriek tomu, existujúce informácie nie sú dostatočné pre posúdenie rizika pre dieťa. Odporúča sa opatrnosť.

Mužská fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že citalopram môže mať vplyv na kvalitu spermií (pozri časť 5.3). Kazuistiky u ľudí pri užívaní niektorých SSRI preukázali, že účinok na spermie je reverzibilný. Vplyv na fertilitu u ľudí sa doposiaľ nepozoroval.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Citalopram Vitabalans má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Psychoaktívne lieky môžu znižovať schopnosť robiť rozhodnutia a reagovať na nepredvídané udalosti. Pacientov je potrebné informovať o týchto účinkoch a upozorniť, že ich schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môže byť ovplyvnená.

4.8 Nežiaduce účinky

Po podaní citalopramu sa vo všeobecnosti vyskytli mierne alebo prechodné nežiaduce účinky. Najčastejšie sa vyskytujú počas prvého týždňa alebo prvých dvoch týždňov liečby a zvyčajne následne ustupujú.

Nasledujúce účinky boli zistené ako odpoveď na dávku: zvýšené potenie, sucho v ústach, insomnie, somnolencia, hnačka, nevoľnosť a únava.

Nežiaduce účinky lieku spojené s užívaním SSRI a/alebo citalopramu, pozorované u ≥ 1 % pacientov v dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách alebo v období po uvedení lieku na trh, sú uvedené nižšie podľa preferovaných výrazov MedDRA.

Klasifikácia frekvencie nežiaducich účinkov je nasledovná:

- 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).

<u>Trieda orgánových systémov podľa</u>	<u>Frekvencia</u>	<u>Preferovaný výraz</u>
---	-------------------	--------------------------

<u>databázy MedDRA</u>		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	Trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Hypersenzitivita, anafylaktická reakcia
Poruchy endokrinného systému	Neznáme	Neprimeraná sekrécia ADH
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Strata chuti do jedla, úbytok telesnej hmotnosti
	Menej časté	Zvýšená chuť do jedla, prírastok telesnej hmotnosti
	Zriedkavé	Hyponatriémia (pozri časť 4.4)
	Neznáme	Hypokaliémia
Psychické poruchy	Časté	Agitácia, znížené libido, úzkosť, nervozita, stav zmätenosti, nezvyčajný orgazmus (u žien), abnormálne sny
	Menej časté	Agresivita, depersonalizácia, halucinácie, mánia
	Neznáme	Záchvaty paniky, škripanie zubami, nepokoj, suicidálne myšlienky, suicidálne správanie ¹
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Somnolencia, insomnia, bolesť hlavy
	Časté	Tremor, parestézia, závraty, poruchy pozornosti
	Menej časté	Synkopa
	Zriedkavé	Konvulzie grand mal, dyskinéza, poruchy chuti
	Neznáme	Konvulzie, sérotonínový syndróm, extrapyramídové poruchy, akatízia, poruchy pohybu
Poruchy oka	Menej časté	Mydriáza
	Neznáme	Poruchy videnia
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Bradykardia, tachykardia
	Neznáme	Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, ventrikulárna arytmia vrátane <i>Torsade de pointes</i>
Poruchy ciev	Zriedkavé	Krvácanie
	Neznáme	Ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Zívanie
	Neznáme	Epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Suchosť v ústach, nauzea
	Časté	Hnačka, vracanie, zápcha
	Neznáme	Gastrointestinálne krvácanie (vrátane rektálneho krvácania)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	Hepatitída
	Neznáme	Nezvyčajné výsledky funkčných testov pečene
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	Menej časté	Zadržiavanie moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Impotence, ejaculation disorder, ejaculation failure
	Menej časté	U žien: menoragia
	Neznáme	U žien: metroragia, popôrodné krvácanie ² U mužov: priapizmus, galaktorea
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
	Menej časté	Edém
	Zriedkavé	Pyrexia

¹ Prípady suicidálnych myšlienok a suicidálneho správania boli hlásené počas liečby alebo krátko po prerušení liečby citalopramom (pozri časť 4.4).

² Táto udalosť bola hlásená pre terapeutickú skupinu SSRI/SNRI (pozri časti 4.4, 4.6).

Riziko zlomenín kostí

Epidemiologické štúdie vykonané hlavne u pacientov vo veku 50 rokov a viac preukázali zvýšené riziko zlomenín kostí u pacientov, ktorí užívajú SSRI a tricyklické antidepresíva (TCA). Mechanizmus vedúci k zvýšenému riziku nie je známy.

Predĺženie QT intervalu

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady predĺženia QT intervalu a ventrikulárnej arytmie, vrátane *Torsades de Pointes*, prevažne u pacientov ženského pohlavia, s hypokaliémiou alebo s už existujúcim predĺžením QT intervalu alebo inými ochoreniami srdca (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 a 5.1).

Symptómy z prerušenia liečby pozorované pri ukončení liečby SSRI

Ukončenie liečby citalopramom (obzvlášť ak je náhle) zvyčajne vedie k symptómom z prerušenia liečby. Závraty, zmyslové poruchy (vrátane parestézie a pocitov elektrického šoku), poruchy spánku (vrátane insomnie a intenzívnych snov), agitácia alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, tremor, zmätenosť, potenie, bolesť hlavy, hnačka, palpitácie, emočná nestabilita, podráždenosť a poruchy zraku sú najčastejšie hlásenými reakciami. Tieto symptómy sú všeobecne mierne až stredne závažné a majú obmedzený rozsah, avšak u niektorých pacientov môžu byť závažné a/alebo môžu pretrvávajúť. Preto sa v prípade, ak liečba citalopramom už nie je viac potrebná, odporúča ukončovať liečbu postupným znižovaním dávky (pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania a časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

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

Skúsenosti s predávkovaním citalopramu v klinickej praxi sú obmedzené a mnoho prípadov zahŕňa súbežné predávkovanie inými liekmi/alkoholom. Boli hlásené fatálne prípady predávkovania samotným citalopramom, avšak väčšina fatálnych prípadov zahŕňa súbežné predávkovanie inými liekmi.

Symptómy predávkovania

Nasledujúce symptómy boli pozorované pri nahlásených prípadoch predávkovania citalopramom: konvulzie, tachykardia, somnolencia, predĺženie QT intervalu, kóma, vracanie, tremor, hypotenzia, zastavenie srdca, nevoľnosť, sérotonínový syndróm, agitácia, bradykardia, závraty, blok Tawarového ramienka, predĺženie QRS intervalu, hypertenzia, mydriáza, Torsades de Pointes, stupor, potenie, cyanóza, hyperventilácia, atriálna a ventrikulárna arytmia.

Liečba

Nie je známe žiadne špecifické antidotum citalopramu. Liečba má byť symptomatická a podporná. Má sa zvažovať použitie aktívneho uhlia, osmoticky pôsobiaceho preháňadla (ako natriumsulfát) a výplach žalúdka. Ak pacient nie je pri vedomí, má sa intubovať. Odporúča sa monitorovanie funkcií srdca (EKG) a vitálnych funkcií.

Odporúča sa EKG vyšetrenie v prípade predávkovania u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca/bradyarytmiami, u pacientov súčasne užívajúcich lieky predlžujúce QT interval alebo u pacientov s pozmeneným metabolizmom, napríklad v dôsledku poškodenia pečene.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu
ATC kód: N06AB04

Citalopram je antidepresívum so silným a selektívnym inhibičným účinkom na vychytávanie 5-hydroxytryptamínu (5-HT, sérotonín).

Spôsob účinku a farmakodynamické účinky

Tolerancia inhibičného účinku citalopramu na vychytávanie 5-HT sa nevyskytne počas dlhodobej liečby. Antidepresívny účinok je pravdepodobne spojený so špecifickou inhibíciou vychytávania sérotonínu v mozgových neurónoch.

Citalopram nemá takmer žiaden účinok na neuronálne vychytávanie noradrenalínu, dopamínu a gamaaminomaslovej kyseliny. Citalopram nevykazuje žiadnu alebo len veľmi nízku afinitu k cholinergickým, histamínergickým a rôznym adrenergickým, sérotonínergickým a dopamínergickým receptorom.

Citalopram je bicyklický izobenzofuránový derivát, ktorý nie je chemicky príbuzný s tricyklickými ani tetracyklickými antidepresívami alebo inými dostupnými antidepresívami. Hlavné metabolity citalopramu sú tiež selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, hoci v menšej miere. Nezaznamenalo sa, že by metabolity prispievali k celkovému antidepresívnemu účinku.

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej EKG štúdii sa u zdravých jedincov pozorovala zmena v QTc (úprava podľa Fridericia) oproti východiskovej hodnote 7,5 ms (90% IS: 5,9 – 9,1) pri dávke 20 mg/deň a 16,7 ms (90% IS: 15,0 – 18,4) pri dávke 60 mg/deň (pozri časť 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 dosiahne v priemere po 4 (1-7) hodinách. Absorpcia je nezávislá na príjme 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 nižšia ako 80 %.

Biotransformácia

Citalopram sa metabolizuje na demetylcitalopram, didemetylcitalopram, citalopram-N-oxid a deaminovaný derivát kyseliny propiónovej. Derivát kyseliny propiónovej je farmakologicky neaktívny. Demetylcitalopram, didemetylcitalopram a citalopram-N-oxid sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, avšak slabšie ako pôvodná molekula. Hlavným metabolizujúcim enzýmom je CYP2C19. Enzýmy CYP3A4 a CYP2D6 môžu k metabolizácii prispievať.

Eliminácia

Plazmatický polčas je približne 36 hodín (28-42 hodín). Po systémovom podaní je plazmatický klírens približne 0,3-0,4 l/min a po perorálnom podaní je plazmatický klírens približne 0,4 ml/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 ml/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 hladinou a podanou dávkou. Pri dávke 40 mg denne sa dosiahne priemerná plazmatická koncentrácia približne 300 nmol/l. Nie je jasný vzťah medzi plazmatickými hladinami citalopramu a terapeutickou odpoveďou alebo nežiaducimi účinkami.

Charakteristiky týkajúce sa pacientov

Starší pacienti (>65 rokov)

U starších pacientov sa v dôsledku spomaleného metabolizmu zistili vyššie hodnoty plazmatického polčasu a znížený klírens. Systémová expozícia escitalopramu je približne o 50 % vyššia u starších pacientov v porovnaní so zdravými mladými dobrovoľníkmi (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie pečene

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

Poškodenie funkcie obličiek

Citalopram sa eliminuje pomalšie u pacientov s mierne až stredne závažnou zníženou funkciou obličiek bez významného vplyvu na farmakokinetiku citalopramu. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne informácie o liečbe pacientov so závažne zníženou funkciou obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) (pozri časť 4.2).

Polymorfizmus

U slabých metabolizérov CYP2C19 sa pozorovali dvakrát vyššie plazmatické koncentrácie escitalopramu v porovnaní s extenzívnymi metabolizérmi. Nepozorovali sa žiadne významné zmeny v expozícii u slabých metabolizérov CYP2D6 (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu 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 látok s amfifílnym kationom. Klinický význam týchto zistení nie je jasný.

Štúdie reprodukčnej toxicity u potkanov ukázali skeletálne anomálie u novorodených mláďat, ale nezvýšil sa výskyt malformácií. Tieto účinky môžu súvisieť s farmakologickou aktivitou alebo môžu byť dôsledkom toxicity pre matku. Perinatálne a postnatálne štúdie preukázali znížený počet prežívajúcich mláďat počas obdobia laktácie. Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Štúdie na zvieratách preukázali, že citalopram vyvoláva zníženie indexu fertility a indexu gravidity, zníženie počtu na implantáciu a abnormálnu spermu pri expozícii vyššej ako je expozícia ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
manitol (E421)
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý
polydextróza
hypromelóza
oxid titaničitý
makrogol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10, 14, 20, 30, 60 a 100 tabliet v blistri (PVC/PVdC/Al).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
Fínsko
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

30/0306/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. mája 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. mája 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023