

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seropram 10 mg - Filmtabletten

Seropram 20 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Seropram 10 mg: Eine Filmtablette enthält 10 mg Citalopram als Hydrobromid (als 12,49 mg Citalopramhydrobromid).

Seropram 20 mg: Eine Filmtablette enthält 20 mg Citalopram als Hydrobromid (als 24,98 mg Citalopramhydrobromid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Seropram 10 mg: Eine Filmtablette enthält 18,40 mg Lactose-Monohydrat

Seropram 20 mg: Eine Filmtablette enthält 23,05 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

10 mg: ovale, weiße Filmtablette mit einseitiger Kennzeichnung "CL".

20 mg: ovale, weiße Filmtablette mit Bruchrille und einseitiger Kennzeichnung "C" und "N" kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung einer Major Depression und Rezidivprophylaxe/Rezidiv

Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie

Zwangsstörung (OCD)

Seropram Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art und Dauer der Behandlung

Zum Einnehmen.

Seropram soll als orale Einzeldosis entweder morgens oder abends verabreicht werden. Die Filmtabletten können mit oder ohne Mahlzeit, jedoch immer mit ausreichend Flüssigkeit, eingenommen werden.

Die **antidepressive Wirkung** setzt in der Regel nach 2 bis 4 Wochen ein. Die Behandlung mit Antidepressiva ist symptomatisch und muss daher über einen angemessenen Zeitraum – in der Regel bis zu 6 Monate nach der Genesung – fortgesetzt werden, um einen Rückfall zu verhindern. Bei Patienten mit rezidivierender Depression (unipolar), muss die Erhaltungstherapie möglicherweise für mehrere Jahre fortgesetzt werden, um neue Episoden zu vermeiden.

Die maximale Wirksamkeit von Seropram in der Behandlung der **Panikstörung** ist nach ca. 3 Monaten erreicht. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann eine Fortsetzung der

Behandlung über mehrere Monate hinweg erforderlich sein. Es liegen keine ausreichenden Daten aus klinischen Studien zur Wirksamkeit vor, die 6 Monate überschreiten.

Mit einer Wirkung bei der Behandlung von **Zwangsstörungen** ist innerhalb von 2 bis 4 Wochen zu rechnen. Da die Zwangsstörung eine chronische Krankheit ist, sind die Patienten über einen ausreichend langen Zeitraum zu behandeln, um sicherzugehen, dass sie symptomfrei sind.

Dosierung

Erwachsene

Depression

Seropram – Filmtabletten sollen als Einmalgabe von 20 mg täglich verabreicht werden. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden.

Panikstörung

Zur Vermeidung paradoxer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4) wird eine Anfangsdosis von 10 mg täglich empfohlen, bevor man sie auf 20 mg täglich erhöht.

Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden.

Zwangsstörung

Eine Anfangsdosis von 20 mg täglich wird empfohlen. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis auf maximal 40 mg täglich erhöht werden.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Bei älteren Patienten soll die Dosis auf 10 - 20 mg pro Tag verringert werden, wobei die Anfangsdosis 10 mg täglich betragen soll. Die empfohlene Maximaldosis für ältere Patienten beträgt 20 mg/Tag.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Citalopram soll nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Patientengruppe nicht belegt ist (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichten oder mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für die Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min) liegen keine Erfahrungen vor, hier ist daher besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Eine Anfangsdosis von 10 mg täglich für die ersten zwei Wochen der Behandlung ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion empfohlen. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis auf 20 mg täglich erhöht werden. Vorsicht und besonders sorgsame Dosistitration ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angeraten. Diese Patienten sind klinisch zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit langsamer Metabolisierung bezüglich CYP2C19

Patienten mit bekannter langsamer Metabolisierung bezüglich CYP2C19 wird eine Initialdosis von 10 mg Seropram täglich für die ersten zwei Wochen der Behandlung empfohlen. Abhängig von Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis dann auf maximal 20 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Beendigung der Behandlung

Ein plötzliches Absetzen soll vermieden werden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Seropram soll die Dosis schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 1-2 Wochen verringert werden, um das Risiko von Entzugserscheinungen zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn nicht tolerierbare Symptome beim Verringern der Dosis oder nach Absetzen der Behandlung auftreten, soll

eine Behandlung mit der vorhergehenden Dosis erwogen werden. Anschließend kann der Arzt die Dosis in sehr langsamer Abstufung weiter reduzieren.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kombination mit MAO-Hemmern (Monoaminoxidasehemmer, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). In einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin Syndrom.
Citalopram darf Patienten, die gleichzeitig Monoaminoxidasehemmer (MAOI) erhalten, einschließlich des selektiven MAO-B-Hemmers Selegilin in täglichen Dosen, die 10 mg überschreiten, nicht gegeben werden.
Eine Behandlung mit Seropram darf erst 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers begonnen werden. Nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers (RIMA), z.B. Moclobemid, muss die in der entsprechenden Fachinformation des RIMA vorgeschriebene Zeit eingehalten werden.
Eine Behandlung mit MAO-Hemmern darf erst 7 Tage nach dem Absetzen von Seropram begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Kombination mit Linezolid, es sei denn es besteht die Möglichkeit für eine genaue Beobachtung und Überwachung des Blutdrucks (siehe Abschnitt 4.5).
- Citalopram ist bei Patienten bei bekannter QT Intervall Verlängerung oder vererbtem langem QT Intervall Syndrom kontraindiziert.
- Die Kombination von Citalopram mit Arzneimitteln, die bekannterweise das QT Intervall verlängern, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Kombination mit Pimozid (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hinweise für die Behandlung von **älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion** siehe Abschnitt 4.2.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Antidepressiva sollen nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Suizidales Verhalten (Suizidversuche und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei Kindern und Jugendlichen beobachtet, die mit Antidepressiva behandelt wurden als die in der Vergleichsgruppe mit Placebo behandelten.

Wenn eine Behandlung mit Antidepressiva aus klinischen Gründen unumgänglich ist, muss eine sorgfältige Überwachung, bezüglich des Auftretens suizidalen Verhaltens, gewährleistet sein. Langzeitdaten bei Kindern und Jugendlichen, bezüglich Wachstum, Reifung sowie Entwicklung der kognitiven und verhaltensbezogenen Funktionen liegen derzeit nicht vor.

Paradoxe Angstsymptome

Bei einigen Patienten mit Panikstörungen treten zu Beginn der Behandlung mit Antidepressiva verstärkt Angstsymptome auf. Diese paradoxe Reaktion lässt normalerweise im Laufe von zwei Wochen bei fortgesetzter Behandlung nach. Eine niedrige Anfangsdosis wird empfohlen, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines paradoxen anxiogenen Effektes zu vermindern (siehe Abschnitt 4.2).

Hyponatriämie

Hyponatriämie, wahrscheinlich auf Grund des Syndroms inadäquater ADH-Sekretion (SIADH) wurde als seltene Nebenwirkung bei der Verwendung von SSRI berichtet und ist in der Regel nach Absetzen

der Behandlung reversibel. Ältere Patienten (und hier vor allem Frauen) scheinen ein höheres Risiko zu haben.

Suizid / Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suiziden (suizidale Ereignisse) verbunden.

Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während den ersten Wochen der Behandlung auftritt, sollen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Seropram verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse einhergehen. Zusätzlich können diese Ereignisse zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten.

Bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen sollen daher die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden, wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Suizidgedanken oder –versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Metaanalyse von placebokontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo.

Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem jener Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, sollte im speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden. Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

Akathisie/Psychomotorische Unruhe

Bei der Anwendung von SSRIs/SNRIs wurde über das Auftreten von Akathisie, einer subjektiven unangenehmen und belastenden Ruhelosigkeit, vergesellschaftet mit dem Unvermögen ruhig zu sitzen oder zu stehen, und Bewegungsdrang berichtet. Diese Symptome können sich am ehesten während der ersten Behandlungswochen entwickeln. Eine Dosiserhöhung ist bei solchen Patienten zu vermeiden.

Manie

Seropram muss bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Bei manisch-depressiven Patienten kann ein Wechsel zur manischen Phase eintreten. Sollte der Patient in eine manische Phase geraten, muss Seropram abgesetzt werden.

Krampfanfälle

Krampfanfälle sind ein potenzielles Risiko bei Gabe von Antidepressiva.

Citalopram muss bei jedem Patienten mit Krampfanfällen sofort abgesetzt werden. Citalopram sollte bei Patienten mit instabiler Epilepsie vermieden werden und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollten sorgfältig überwacht werden. Citalopram soll abgesetzt werden, wenn es zu einem Anstieg der Anfallsfrequenz kommt.

Diabetes

Bei Patienten mit Diabetes kann die Behandlung mit einem SSRI die Blutzuckerkontrolle beeinflussen. Insulin und/oder orale Antidiabetika Dosierung müssen eventuell angepasst werden.

Serotonin-Syndrom

In seltenen Fällen wurde ein Serotonin-Syndrom bei Patienten mit SSRI berichtet. Eine Kombination von Symptomen wie Unruhe, Zittern, Myoklonie und Hyperthermie kann auftreten, welche einen

Hinweis auf die Entwicklung dieses Zustandes geben. Die Behandlung mit Citalopram soll sofort abgesetzt werden und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Serotonerge Arzneimittel

Seropram soll nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln mit serotonergen Wirkungen wie Triptane (einschließlich Sumatriptan und Oxitriptan), Opioide (einschließlich Tramadol) und Tryptophan verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Hämorrhagie

Es liegen Berichte über eine Verlängerung der Blutungszeit und/oder Abnormitäten wie Ekchymosen, gynäkologische Blutungen, Magen-Darm-Blutungen und andere Haut oder Schleimhaut Blutungen bei SSRI Anwendung vor (siehe Abschnitt 4.8). SSRI/SRNI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten, die SSRI einnehmen, besonders bei gleichzeitiger Anwendung von Wirkstoffen, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinflussen oder anderen Wirkstoffen, die das Blutungsrisiko erhöhen können, wie auch bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Blutungsstörungen (siehe Abschnitt 4.5).

Elektro-Krampf-Therapie

Zur gleichzeitigen Behandlung mit Seropram und Elektro-Krampf-Therapie liegen nur wenige klinische Erfahrungen vor, daher ist Vorsicht angebracht (siehe Abschnitt 4.5).

Psychose

Die Behandlung von psychotischen Patienten mit depressiven Episoden kann die psychotischen Symptome verstärken.

Verlängerung des QT-Intervalls

Bei Seropram wurde eine dosisabhängige Verlängerung des QT Intervalls gefunden. Es wurden Fälle von QT Intervall Verlängerungen und ventrikulärer Arrhythmie inklusive Torsade de Pointes, während der Postmarketing Periode berichtet, vor allem bei weiblichen Patienten, Patienten mit Hypokaliämie oder mit vorbestehender QT Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1)

Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit signifikanter Bradykardie oder bei Patienten mit rezentem akutem Myokardinfarkt oder unbehandeltem Herzfehler.

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für schwere Arrhythmien und sollten vor Behandlungsbeginn mit Seropram korrigiert werden.

Wenn Patienten mit stabilen Herzerkrankungen behandelt werden, sollte vor Behandlungsbeginn eine EKG-Untersuchung durchgeführt werden.

Wenn während der Behandlung mit Seropram kardiale Arrhythmien auftreten, sollte die Behandlung beendet werden und ein EKG sollte durchgeführt werden.

Engwinkelglaukom

SSRIs, inklusive Citalopram können eine Wirkung auf die Pupillengröße haben, die in Mydriasis resultiert. Diese mydriatische Wirkung kann den Augenwinkel verengen, was in erhöhtem intraokulärem Druck und Engwinkelglaukom resultiert, vor allem bei prädisponierten Patienten. Daher sollte Citalopram bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder Glaukom in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

***Hypericum perforatum* (Johanniskraut)**

Nebenwirkungen werden möglicherweise durch die gleichzeitige Anwendung von Seropram und *Hypericum perforatum* enthaltende Phytotherapeutika verstärkt. Daher soll eine gleichzeitige Einnahme vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit einem SSRI

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung mit Seropram häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

In einer klinischen Studie traten unerwünschte Ereignisse nach Beendigung einer Behandlung bei 40% der mit Placebo weiterbehandelten Patienten gegenüber 20% bei Patienten, die Citalopram weiterhin einnahmen auf. Das Risiko von Absetzreaktionen kann von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich Dauer der Behandlung, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen, Diarrhoe, Herzklopfen, emotionale Instabilität, Verwirrtheit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein.

Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf, aber in sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen bei Patienten nach unbeabsichtigtem Auslassen einer Dosis berichtet. Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 2 Wochen ab. Bei einigen Personen können sie länger anhalten (2 - 3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen, bei einer Beendigung der Behandlung mit Seropram die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten entsprechend den Bedürfnissen des Patienten schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Sexuelle Funktionsstörung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden langanhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz der Absetzung von SSRI/SNRI bestehen bleiben.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Interaktionen

Auf der pharmakodynamischen Ebene wurden Fälle eines Serotonin-Syndroms mit Citalopram in Kombination mit Arzneimitteln, die Moclobemid bzw. Buspiron enthalten, berichtet.

Kontraindizierte Kombinationen

MAO-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Seropram und MAO-Hemmern kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich eines Serotonin-Syndroms führen (siehe Abschnitt 4.3)

Es wurden schwere und manchmal tödliche Reaktionen bei Patienten unter einem SSRI in Kombination mit MAO-Hemmern einschließlich dem selektiven irreversiblen MAO-Hemmer **Selegilin** und den reversiblen MAO Hemmern **Moclobemid** und **Linezolid** berichtet und bei Patienten die kürzlich eine SSRI Therapie beendet haben und mit einem MAO-Hemmer begannen. Es wurden einige Fälle mit Serotonin-Syndrom ähnlichen Symptomen bekannt. Zu Symptomen der Wechselwirkung mit einem MAO-Hemmer gehören: Hyperthermie, Rigidität, Myoklonus, vegetative Instabilität mit schnellen Schwankungen der Vitalfunktionen, Änderungen im mentalen Status, Verwirrtheit, Reizbarkeit und extreme Agitiertheit bis hin zu Delir und Koma (siehe Abschnitt 4.3).

QT Intervall Verlängerung

Es wurden keine pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien über die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und anderen Arzneimitteln, die das QT Intervall verlängern, durchgeführt.

Eine verstärkte Wirkung dieser Arzneimittel auf Seropram kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Seropram mit Arzneimitteln, die das QT Intervall verlängern, wie Klasse IA und III Antiarrhythmika, Antipsychotika (zum Beispiel Fentiazin Derivate, Pimozid, Haloperidol), Trizyklische Antidepressiva, spezielle antimikrobielle Substanzen (Sparfloxazin, Moxifloxazin, Erythromycin IV, Pentamidin, Antimalariabehandlung vor allem Halofantrin), spezielle Antihistamine (Astemizol, Mizolastin) etc. kontraindiziert.

Pimozid

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 2 mg Pimozid verursachte bei Patienten, die mit Citalopram in einer Dosis von 40 mg/Tag über einen Zeitraum von 11 Tagen behandelt wurden einen Anstieg der AUC und der C_{max} von Pimozid, jedoch nicht durchgängig durch die gesamte Studie. Die gleichzeitige Gabe von Pimozid und Citalopram führte zu einer durchschnittlichen Verlängerung des QT_c-Intervalls um ungefähr 10 msec. Aufgrund der bereits bei einer geringen Pimozid-Dosis beobachteten Wechselwirkung ist die gleichzeitige Gabe von Seropram und Arzneimitteln, die Pimozid enthalten, kontraindiziert.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Arzneimittel, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie indizieren

Vorsicht ist geboten beim gleichzeitigen Gebrauch von Arzneimitteln die Hypokaliämie/Hypomagnesiämie hervorrufen, da Bedingungen das Risiko von malignen Arrhythmien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Selegilin (selektiver MAO-B Inhibitor)

Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Interaktions-Studie mit gleichzeitiger Gabe von Citalopram (20 mg täglich) und Selegilin (10 mg täglich) (ein selektiver MAO-B-Inhibitor) zeigte keine klinisch relevanten Wechselwirkungen. Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und Selegilin in Dosierungen über 10 mg täglich ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Verabreichung von Seropram mit serotonergen Arzneimitteln z.B. Opioide (einschließlich Tramadol) und Triptane (einschließlich Sumatriptan und Oxitriptan) kann zu einer Verstärkung der 5-HT assoziierten Wirkungen führen. Bis zum Vorliegen weiterer Daten ist die gleichzeitige Anwendung von Seropram und 5-HT Agonisten daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium und Tryptophan

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen in klinischen Studien, in denen Seropram gleichzeitig mit Lithium gegeben wurde, gefunden. Doch es gab Berichte über erhöhte Wirksamkeit, wenn SSRIs mit Lithium oder Tryptophan gegeben wurden. Die gleichzeitige Anwendung von Seropram mit diesen Arzneimitteln sollte daher mit Vorsicht erfolgen. Eine routinemäßige Überwachung des Lithium-Spiegels soll wie gewohnt fortgesetzt werden.

Hypericum perforatum

Es kann zu dynamischen Wechselwirkungen zwischen SSRIs und Johanniskrautpräparaten (Hypericum perforatum) kommen, die zu einem Ansteigen der Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4) Pharmakokinetische Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.

Arzneimittel, die die Blutgerinnung beeinflussen

Vorsicht ist angebracht bei Patienten, die gleichzeitig mit Antikoagulanzen, mit Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen – wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Acetylsalicylsäure, Dipyridamol und Ticlopidin – oder mit anderen Arzneimitteln (z.B. atypische Antipsychotika, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva), die das Risiko einer Blutung erhöhen, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4)

ECT (Elektrokrampftherapie)

In bisherigen klinischen Studien konnte weder ein Risiko noch ein Nutzen einer Kombination von Elektrokrampftherapie (ECT) und Seropram nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Es konnten keine pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Seropram und Alkohol gezeigt werden. Die Kombination von SSRIs und Alkohol ist jedoch nicht ratsam.

Arzneimittel, die eine Senkung der Krampfschwelle bewirken

SSRIs können die Krampfschwelle senken.

Vorsicht ist geboten, wenn sie gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden, die eine Senkung der Krampfschwelle hervorrufen können, wie z.B. Antidepressiva (Trizyklika, SSRIs), Neuroleptika (Phenothiazin, Thioxanthen, Butyrophenon) sowie Mefloquin, Bupropion und Tramadol (siehe Abschnitt 4.4).

Neuroleptika

Erfahrungen in der Anwendung von Seropram zeigten keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Neuroleptika. Es kann jedoch – wie bei anderen SSRIs – die Möglichkeit einer pharmakodynamischen Interaktion nicht ausgeschlossen werden.

Pharmakokinetische Interaktionen

Die Biotransformation von Citalopram zu Demethylcitalopram erfolgt über das Cytochrom P450 System mit den Isoenzymen CYP2C19 (ca. 38 %), CYP3A4 (ca. 31 %) und CYP2D6 (ca. 31 %). Da Citalopram durch mehr als ein CYP-Isoenzym metabolisiert wird, ist die Hemmung seiner Biotransformation weniger wahrscheinlich, da die Inhibition eines Enzyms durch ein anderes kompensiert werden kann. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens pharmakokinetischer Arzneimittelwechselwirkungen ist daher bei gleichzeitiger Verabreichung von Seropram mit anderen Arzneimitteln gering.

Nahrung

Eine Beeinflussung der Resorption und anderer pharmakokinetischer Eigenschaften von Citalopram durch Nahrung wurde bisher nicht berichtet.

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Seropram

Die gleichzeitige Verabreichung von Ketokonazol (potenter CYP3A4-Inhibitor) verändert die Pharmakokinetik von Citalopram nicht. Eine pharmakokinetische Studie zur Wechselwirkung von Lithium und Citalopram zeigte keine Wechselwirkung (siehe auch oben).

Cimetidin

Cimetidin (potenter CYP2D6, 3A4 und 1A2 Inhibitor) bewirkt ein mäßiges Ansteigen der mittleren Steady-State Spiegel von Seropram. Bei gleichzeitiger Gabe von Seropram und Cimetidin ist Vorsicht geboten. Eine Dosisanpassung kann von Nöten sein.

Die gleichzeitige Verabreichung von Escitalopram (dem aktiven Enantiomer von Citalopram) und 1-mal täglich 30 mg Omeprazol (ein CYP2C19-Inhibitor) führte zu einem mäßigen Anstieg der Citalopram-Plasmakonzentration (um etwa 50 %). Daher ist bei einer gleichzeitigen Verwendung mit CYP2C19-Hemmern (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluconazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin Vorsicht geboten. Eine Reduzierung der Dosis von Citalopram kann aufgrund der Überwachung von Nebenwirkungen während der gleichzeitigen Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Einfluss von Seropram auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Metoprolol

Escitalopram (das aktive Enantiomer von Citalopram) hemmt das Enzym CYP2D6. Vorsicht ist geboten, wenn Citalopram gemeinsam mit Arzneimitteln verabreicht wird, die hauptsächlich über dieses Enzym metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite haben. Das betrifft z.B. Flecainid, Propafenon und Metoprolol (bei der Therapie der Herzinsuffizienz) sowie verschiedene ZNS-wirksame Arzneimittel, die vorwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden (z.B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Neuroleptika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol). Unter Umständen können Dosisanpassungen erforderlich werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Metoprolol führte zu einer Verdopplung der Metoprolol-Plasmaspiegel, aber nicht zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Wirkung von Metoprolol auf Blutdruck und Herzrhythmus.

Levomepromazin, Digoxin und Carbamazepin

Citalopram und Demethylcitalopram sind vernachlässigbare Inhibitoren von CYP2C9, CYP2E1 und CYP3A4 und nur schwache Inhibitoren von CYP1A2, CYP2C19 und CYP2D6 im Vergleich zu anderen SSRIs, die als signifikante Inhibitoren bekannt sind.

Es wurden daher keine oder nur sehr geringe Veränderungen klinischer Relevanz beobachtet, wenn Citalopram gemeinsam mit Substraten von CYP1A2 (Clozapin und Theophyllin), CYP2C9 (Warfarin); CYP2C19 (Imipramin und Mephenytoin); CYP2D6 (Sparteïn, Imipramin, Amitriptylin, Risperidon) und CYP3A4 (Warfarin, Carbamazepin und seinem Metaboliten Carbamazepin Epoxid und Triazolam) verabreicht wurde.

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Citalopram und Levomepromazin oder Digoxin nachgewiesen (dies deutet darauf hin, dass Citalopram P-Glykoprotein weder induziert noch hemmt)

Desipramin, Imipramin

In einer pharmakokinetischen Studie konnte keine gegenseitige Beeinflussung von Citalopram und Imipramin gezeigt werden, obwohl die Plasmakonzentration von Desipramin, des Hauptmetaboliten von Imipramin, erhöht war. Bei Kombination von Arzneimitteln, die Desipramin enthalten, mit Citalopram wurde ein Anstieg der Desipramin-Konzentration im Plasma beobachtet. Eine Dosisreduktion von Desipramin kann notwendig sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Basierend auf Daten aus Studien zur Reproduktionstoxizität (Segment I, II und III) gibt es keinen Grund zu besonderer Sorge für den Einsatz von Citalopram bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Schwangerschaft

Ein großer Anteil der veröffentlichten Daten von schwangeren Frauen (mehr als 2500 Beobachtungen) zeigen keine malformative fetoneonatale Toxizität. Seropram soll nicht während der Schwangerschaft bzw. bei zwingender Indikation nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risikos verwendet werden.

Insbesondere bei Einsatz von Seropram in einem späten Stadium der Schwangerschaft (im dritten Trimester) sollen Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Das abrupte Absetzen während der Schwangerschaft soll vermieden werden.

Folgende Symptome können beim Neugeborenen nach Einsatz von SSRI/SNRI bei der Mutter in einem späten Stadium der Schwangerschaft auftreten: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, instabile Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Füttern, Erbrechen, Hypoglykämie, Hypertonie, Hypotonie, Hyperreflexie, Tremor, Nervosität, Reizbarkeit, Lethargie, ständiges Schreien, Schläfrigkeit und Schlafstörungen.

Diese Symptome könnten entweder auf eine serotonerge Wirkung zurückzuführen oder Symptome nach Absetzen sein. In der Mehrzahl der Fälle beginnen die Komplikationen sofort oder bald (<24 Stunden) nach der Entbindung.

Epidemiologische Daten lassen darauf schließen, dass die Gabe von SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in der Schwangerschaft, besonders in der späten Schwangerschaft, das Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie beim Neugeborenen erhöhen könnte. Das beobachtete Risiko betrug ca. 5 Fälle pro 1000 Schwangerschaften. In der Normalbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von persistierender pulmonaler Hypertonie beim Neugeborenen pro 1000 Schwangerschaften auf.

Beobachtungsdaten weisen auf ein erhöhtes Risiko (weniger als das 2-fache) für eine postpartale Hämorrhagie infolge einer Exposition gegenüber SSRI/SNRI innerhalb des Monats vor der Geburt hin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Stillzeit

Citalopram geht in die Muttermilch über.

Die momentane Datenlage lässt erwarten, dass der Säugling etwa 5 % der gewichtsabhängigen mütterlichen Tagesdosis (in mg/kg) beim Stillen erhält. Keine oder nur geringfügige Nebenwirkungen sind beim Säugling beobachtet worden. Allerdings ist die vorhandene Information nicht ausreichend für die Bewertung des Risikos für den Säugling. Vorsicht ist geboten.

Fertilität

Daten aus Tierstudien haben gezeigt, dass Citalopram die Qualität der Spermien beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Bei einzelnen SSRIs zeigten Fallberichte von Menschen, dass dieser Effekt reversibel ist. Ein Einfluss auf die Fertilität vom Menschen wurde bisher nicht beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Seropram hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Psychoaktive Arzneimittel können die Fähigkeit Entscheidungen zu treffen und auf Notfälle zu reagieren beeinflussen. Patienten sollen über diese Effekte informiert und gewarnt werden, dass ihre Fähigkeit ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen beeinträchtigt werden könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten am häufigsten während der ersten ein bis zwei Wochen der Behandlung auf und lassen üblicherweise in der Folge nach.

Für die folgenden Nebenwirkungen wurde eine Abhängigkeit von der Dosierung festgestellt: Vermehrtes Schwitzen, Mundtrockenheit, Insomnie, Somnolenz, Diarrhö, Übelkeit und Müdigkeit, QT – Verlängerung.

Die Tabelle zeigt die Häufigkeit der mit SSRIs und/oder Citalopram assoziierten Nebenwirkungen, die bei ≥ 1 % der Patienten entweder in doppelblind, placebokontrollierten Studien oder im Post-Marketing-Zeitraum beobachtet wurden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Organsystem	Frequenz	Unerwünschte Wirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Allergische Reaktion, Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Selten	Inadäquate ADH Sekretion,

	Nicht bekannt	Hyperprolaktinämie
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitverlust, Gewichtsverlust
	Gelegentlich	Vermehrter Appetit, Gewichtszunahme
	Selten	Hyponatriämie
	Nicht bekannt	Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Agitiertheit, verringerte Libido, Ängstlichkeit, Nervosität, Verwirrtheit, abnormale Träume, weibliche Orgasmusstörungen, Konzentrationsstörungen
	Gelegentlich	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen, Manie
	Nicht bekannt	Panikattacken, nächtliches Zähneknirschen, Ruhelosigkeit, Suizidgedanken und suizidales Verhalten ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Somnolenz, Insomnie, Tremor, Benommenheit, Nervosität, Unruhe, Kopfschmerzen
	Häufig	Paraesthesien, Schwindel, Störungen der Aufmerksamkeit, Geschmacksstörungen, Amnesie
	Gelegentlich	Synkope, Extrapiramidale Störungen, Krampfanfall
	Selten	Serotonin-Syndrom, Akathisie
	Sehr selten	Grand mal Krampfanfall, Dyskinesien
	Nicht bekannt	Bewegungsstörungen
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen, Mydriasis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Tinnitus
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Palpitationen
	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Bradykardie
	Nicht bekannt	Im EKG QT verlängert; Ventrikuläre Arrhythmie inklusive Torsade de Pointes
Gefäßerkrankungen	Häufig	Orthostatische Hypotonie
	Selten	Hämorrhagie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinum	Häufig	Gähnen, Rhinitis
	Gelegentlich	Husten
	Nicht bekannt	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Trockener Mund, Übelkeit, Obstipation
	Häufig	Diarrhö, Erbrechen, Flatulenz, Dyspepsie, Bauchschmerzen, vermehrter Speichelfluss
	Selten	gastrointestinale Blutungen (inklusive rektaler Blutungen)
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Abnormaler Leberfunktionstest
	Sehr selten	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Vermehrtes Schwitzen
	Häufig	Pruritus

	Gelegentlich	Urtikaria, Alopezie, Hautausschlag, Purpura, Photosensibilisierung
	Selten	Ekchymosen
	Sehr selten	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Impotenz, Ejakulationsstörungen, ausbleibende Ejakulation
	Gelegentlich	Frauen: Menorrhagie
	Nicht bekannt	Galaktorrhö Frauen: Metrorrhagie, postpartale Hämorrhagie ² Männer: Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Fatigue
	Gelegentlich	Ödeme, Unwohlsein
	Selten	Fieber

Anzahl Patienten: Citalopram/Placebo = 1346/545

¹ Fallberichte von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten wurden während oder kurz nach Beendigung der Behandlung mit Seropram berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

²Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

QT Verlängerungen

Seit Markteinführung wurden Fälle von QT – Verlängerung und ventrikulärer Arrhythmie inklusive Torsade de Pointes berichtet, jedoch hauptsächlich bei weiblichen Patienten, Patienten mit Hypokaliämie oder mit vorbestehender QT Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 und 5.1).

Knochenbrüche

Epidemiologische Studien, die hauptsächlich an Patienten im Alter von 50 Jahren und älter durchgeführt wurden, zeigen ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche bei Patienten, die selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) oder trizyklische Antidepressiva (TCAs) einnehmen. Der Mechanismus, der diesem Risiko zugrunde liegt, ist unbekannt.

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit SSRI

Das Absetzen von Seropram führt, insbesondere wenn es abrupt geschieht, häufig zu Absetzreaktionen. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Schwindel, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Durchfall, Herzklopfen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese leicht bis mittelschwer und vergehen, jedoch können sie bei einigen Patienten auch schwerwiegend und länger andauernd sein. Es wird daher empfohlen bei Beendigung der Behandlung mit Seropram eine schrittweise langsame Dosisreduktion durchzuführen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Toxizität

Umfassende klinische Daten zur Citalopram Überdosierung sind begrenzt, und viele Fälle betreffen gleichzeitige Überdosierung anderer Arzneimittel bzw. im Zusammenwirken mit Drogen/Alkohol. Fälle von Citalopram Überdosierung mit tödlichem Ausgang wurden berichtet, die Mehrheit der Todesfälle ging jedoch mit Überdosierungen von Begleitmedikationen einher.

Symptome

Die folgenden Symptome sind bei einer Überdosierung von Citalopram gesehen worden: Krämpfe, Tachykardie, Somnolenz, QT-Verlängerung, Koma, Erbrechen, Zittern, Hypotonie, Herzstillstand, Übelkeit, Serotonin-Syndrom, Unruhe, Bradykardie, Schwindel, Schenkelblock, QRS-Verlängerung, Hypertonie, Mydriasis, Torsade de Pointes, Benommenheit, Dystonie, Schwitzen, Zyanose, Hyperventilation sowie atriale und ventrikuläre Arrhythmie.

Behandlung

Ein spezielles Antidot zu Citalopram ist nicht bekannt. Die Therapie muss symptomatisch und supportiv sein. Eventuell können eine Magenspülung sowie die Gabe von Aktivkohle und osmotisch wirksamer Abführmittel (zum Beispiel Natriumsulfate) unter Aspirationsschutz in Erwägung gezogen werden. Wenn das Bewusstsein gestört ist, sollte der Patient intubiert werden. EKG und Vitalparameter sind zu überwachen.

Bei Patienten mit Überdosierung und kongestiver Herzinsuffizienz/Bradyarrhythmien, bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten die das QT Intervall verlängern oder bei Patienten mit verändertem Metabolismus z.B. Leberfunktionsstörungen, ist ein EKG angeraten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

5. PHARMAKOLIGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressivum; Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer, Citalopram
ATC-Code: N 06 AB 04

Wirkmechanismus

Biochemische und Verhaltensstudien haben gezeigt, dass Seropram ein potenter Inhibitor der Serotonin (5-HT) Aufnahme ist.

Während einer Langzeitbehandlung entwickelt sich keine Toleranz hinsichtlich der 5-HT-Wiederaufnahmehemmung durch Citalopram.

Citalopram ist ein sehr selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) mit keiner oder minimaler Wirkung auf Noradrenalin (NA), Dopamin (DA) und Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Aufnahme.

Citalopram hat keine oder nur sehr geringe Affinität zu einer Reihe von Rezeptoren wie 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA, D₁ und D₂ Rezeptoren, α_1 -, α_2 -, β -Adrenozeptoren, Histamin H₁-, Muscarin-, Cholinerge-, Benzodiazipin- und Opioid-Rezeptoren.

Die Hauptmetaboliten von Citalopram sind alle SSRIs, obwohl ihre Wirksamkeit und Selektivität im Verhältnis unter derjenigen von Citalopram liegt. Die Selektivität der Metaboliten ist dagegen höher als die vieler neuerer SSRIs. Die Metaboliten tragen nicht zur allgemeinen antidepressiven Wirkung bei.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Unterdrückung von Rapid Eye Movement (REM) Schlaf gilt als Prädiktor für antidepressive Wirkung. Wie trizyklische Antidepressiva, andere SSRI und MAO-Hemmer unterdrückt Citalopram REM-Schlaf und erhöht den Tiefschlaf.

Obwohl Citalopram nicht an Opioidrezeptoren bindet, potenziert es die antinozizeptive Wirkung von häufig verwendeten Opioid-Analgetika.

Beim Menschen beeinträchtigt Citalopram die kognitive (intellektuelle Funktion) und psychomotorische Leistungsfähigkeit nicht und hat keine oder nur minimal sedierende Eigenschaften.

In einer doppelblinden placebokontrollierten EKG Studie an gesunden Personen betrug die Änderung von dem Anfangswert beim QT_c (Fridericia-Korrektur) 7,5 (90% CI 5.9 - 9.1) msec bei 20 mg täglich und 16,7 (90% CI 15.0 – 18.4) msec bei 60mg täglich (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption ist fast vollständig und unabhängig von der Nahrungsaufnahme (Mittlere T_{max}: 3 Stunden). Die orale Bioverfügbarkeit der Tabletten beträgt ungefähr 80%.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 12 - 17 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Citalopram und seinen Metaboliten liegt unter 80%.

Biotransformation

Citalopram wird zu den aktiven Metaboliten Demethylcitalopram, Didemethylcitalopram, Citalopram-N-Oxid und einem inaktiven desaminierten Propionsäurederivat metabolisiert. Alle aktiven Metaboliten sind auch SSRIs, aber schwächer wirksam als die Muttersubstanz. Unverändertes Citalopram ist der dominierende Bestandteil im Plasma. Die Konzentration von Demethylcitalopram und Didemethylcitalopram beträgt üblicherweise 30 - 50% bzw. 5 - 10% der Citalopramkonzentration. Die Biotransformation von Citalopram zu Demethylcitalopram wird durch CYP2C19 (ca. 38%), CYP3A4 (ca. 31%) und CYP2D6 (ca. 31%) vermittelt.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit (T_{1/2}) beträgt ungefähr 1½ Tage, die systemische Plasmaclearance von Citalopram (Cl_s) beträgt ungefähr 0,3 - 0,4 l/min und die orale Plasmaclearance (Cl_{oral}) beträgt ca. 0.4 l/min.

Citalopram wird hauptsächlich über die Leber (85%) und der Rest (15%) über die Nieren ausgeschieden. 12 – 23% der täglichen Dosis wird im Harn als unverändertes Citalopram ausgeschieden. Die hepatische (Rest) Clearance beträgt ungefähr 0,3 l/min und die renale Clearance ungefähr 0,05 - 0,08 l/min.

Linearität

Die Pharmakokinetik ist linear. Steady-State Plasmakonzentrationen werden in 1 - 2 Wochen erreicht. Durchschnittliche Konzentrationen von 300 nmol/l (165 - 405 nmol/l) werden bei einer Tagesdosis von 40 mg erreicht.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Bei älteren Patienten wurden aufgrund des verminderten Metabolismus längere Halbwertszeiten (1,5 - 3,75 Tage) und erniedrigte Clearancewerte (0,08 - 0,3 l/min) festgestellt. Bei gleicher Dosierung sind die Steady-State Plasmawerte von Citalopram bei älteren Patienten ca. doppelt so hoch wie bei jungen.

Herabgesetzte Leberfunktion

Citalopram wird bei Patienten mit herabgesetzter Leberfunktion langsamer ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Citalopram ist ungefähr doppelt so lang und die Steady-State Konzentrationen von Citalopram ungefähr doppelt so hoch wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

Herabgesetzte Nierenfunktion

Citalopram wird bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion langsamer und ohne größeren Einfluss auf die Pharmakokinetik von Citalopram ausgeschieden. Derzeit gibt es keine Informationen über die Behandlung von Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 30 ml/min).

Polymorphismus

In-vivo-Untersuchungen an Personen mit einer verminderten Aktivität des Enzyms CYP2D6 haben keine relevante Änderung der Plasmakonzentrationen von Citalopram gezeigt. Bei Personen mit einer verminderten Aktivität des Enzyms CYP2C19 wurden doppelt so hohe Plasmakonzentrationen von Citalopram beobachtet. Daher sollte als Vorsichtsmaßnahme eine Anfangsdosis von 10 mg bei bekannten CYP2C19 Langsam-Metabolisierern in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie, Chronische Toxizität, Genotoxizität, Kanzerogenität

In Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität von Citalopram wurden keine Hinweise für ein spezielles Risiko beim Menschen gefunden.

Reproduktionsstudien

Basierend auf Daten aus Studien zur Reproduktionstoxizität (Segment I, II und III) gibt es keinen Grund zu besonderer Sorge für den Einsatz von Citalopram bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Embryotoxizität

Embryotoxizitätsstudien an Ratten mit Dosen von 56 mg/kg/Tag (maternal toxischer Bereich), zeigten Knochenanomalien im Bereich der Wirbelsäule und Rippen. Der mütterliche Plasmaspiegel war dabei 2-3 mal so hoch wie die therapeutische Konzentration beim Menschen. Bei Ratten hatte Citalopram keine Wirkung auf die Fruchtbarkeit, Trächtigkeit und postnatale Entwicklung, aber es verminderte das Geburtsgewicht der Jungtiere. Citalopram und seine Metaboliten erreichten fetale Konzentrationen, die 10-15 mal höher waren als die Plasmaspiegel der Muttertiere.

Tierstudien haben gezeigt, dass es bei Dosen von Citalopram, die weitaus größer waren als die beim Menschen, zu einer Verminderung der Fruchtbarkeit – und Schwangerschaftsindizes, weniger Einnistungen und abnormalen Spermien kam.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Maisstärke, Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Zellulose, Copovidon, Glycerol 85 %, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat

Tablettenfilm:

Hypromellose 5, Macrogol 400, Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Seropram 10 mg – Filmtabletten: Blisterpackungen von 14 und 28 Tabletten.

Seropram 20 mg – Filmtabletten: Blisterpackungen von 14, 28 und 98 Tabletten.

100 Tabletten im Polyethylenbehältnis mit hoher Dichte (HDPE).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lundbeck Austria GmbH

Spaces Square One

Leopold Ungar Platz 2

1190 Wien

Tel: +43 1 253 621 6033

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Seropram 10 mg - Filmtabletten: 1-19871

Seropram 20 mg - Filmtabletten: 1-19326

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Seropram 10 mg – Filmtabletten:

Datum der Erteilung der Zulassung: 4.12.1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.04.2012

Seropram 20 mg – Filmtabletten:

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.04.1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.04.2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.