

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pram 10 mg-Filmtabletten
Pram 20 mg-Filmtabletten
Pram 40 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pram 10 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 12,495 mg Citalopramhydrobromid entsprechend 10 mg Citalopram.

Pram 20 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 24,990 mg Citalopramhydrobromid entsprechend 20 mg Citalopram.

Pram 40 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 49,980 mg Citalopramhydrobromid entsprechend 40 mg Citalopram.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Pram 10 mg-Filmtabletten

Weißer, runder, bikonvexer Filmtablette ohne Bruchkerbe.

Pram 20 mg-Filmtabletten

Weißer, runder, bikonvexer Filmtablette mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Pram 40 mg-Filmtabletten

Weißer, runder, bikonvexer Filmtablette mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.
Die Tablette 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)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Depression

Einmal täglich 20 mg.

Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden.

Panikstörungen

Zur Vermeidung paradoxer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4) wird eine Anfangsdosis von einmal täglich 10 mg empfohlen; danach einmal täglich 20 mg.

Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden.

Zwangsstörungen und deren Symptome (OCD)

Einmal täglich 20 mg.

Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist auf die Hälfte der empfohlenen Dosis zu reduzieren (d.h. die Anfangsdosis ist einmal täglich 10 mg, die Maximaldosis ist einmal täglich 20 mg).

Kinder und Jugendliche

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird für die ersten zwei Wochen eine Anfangsdosis von 10 mg pro Tag empfohlen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg pro Tag erhöht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht und besonders sorgfältige Dosisitration angebracht. Diese Patienten sind klinisch zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit verminderter CYP2C19-Metabolisierung

Bei Patienten mit einer bekanntermaßen verminderten Metabolisierung in Bezug auf CYP2C19 wird während der ersten zwei Wochen der Behandlung eine Anfangsdosis von 10 mg pro Tag empfohlen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg pro Tag erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sind einmal täglich entweder morgens oder abends unzerkaut mit etwas Flüssigkeit, mit oder ohne Mahlzeit einzunehmen.

Behandlungsdauer

Die **antidepressive Wirkung** tritt üblicherweise 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 einer wiederkehrenden (unipolaren) Depression muss die Erhaltungstherapie möglicherweise über einige Jahre fortgeführt werden, um das Auftreten neuer Episoden zu verhindern.

Die maximale Wirksamkeit bei der **Behandlung von Panikstörungen** 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.

Bei der **Behandlung von Zwangsstörungen** setzt die Wirkung ebenfalls nach 2 bis 4 Wochen ein. Die Patienten sind über einen ausreichend langen Zeitraum zu behandeln.

Beendigung der Therapie

Ein plötzliches Absetzen ist zu vermeiden. Die Dosis wird schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 1-2 Wochen verringert, 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, ist eine Behandlung mit der vorhergehenden Dosis in Erwägung zu ziehen. Anschließend kann die Dosis in sehr langsamen Schritten weiter reduziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kombination mit MAO-Hemmern (Monoaminoxidase-Hemmer, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

In einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin-Syndrom.

Citalopram darf Patienten, die gleichzeitig Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI) erhalten, einschließlich des selektiven MAO-B-Hemmers Selegilin in täglichen Dosen, die 10 mg überschreiten, nicht gegeben werden. Eine Behandlung mit Citalopram 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 Citalopram 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 mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder angeborenem „Long-QT-Syndrom“ kontraindiziert.
- Kombination mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie z.B. 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.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Antidepressiva sind nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren einzusetzen (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 bei der Vergleichsgruppe, die mit Placebo behandelt wurde.

Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

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 2 Wochen bei fortgesetzter Behandlung nach. Es wird eine niedrige Anfangsdosis empfohlen, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines paradoxen anxiogenen Effektes zu vermindern (siehe Abschnitt 4.2).

Hyponatriämie

Hyponatriämie, wahrscheinlich aufgrund des Syndroms inadäquater ADH-Sekretion (SIADH), wurde als seltene Nebenwirkung bei der Verwendung selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) berichtet und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Ältere Patienten (und hier vor allem Frauen) scheinen ein besonders hohes Risiko zu haben.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidalen Ereignissen) verbunden. Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während der 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 Citalopram 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 Meta-Analyse 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 bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, ist im Speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchzuführen. 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, die durch eine subjektiv unangenehme und belastende Ruhelosigkeit gekennzeichnet ist und oft mit einem Bewegungsdrang mit dem Unvermögen ruhig zu sitzen oder zu stehen einhergeht, berichtet.

Diese Symptome können sich am ehesten während der ersten Behandlungswochen entwickeln. Eine Dosiserhöhung ist bei solchen Patienten zu vermeiden.

Manie

Citalopram 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 Citalopram abgesetzt werden.

Krampfanfälle

Krampfanfälle sind ein potenzielles Risiko bei Gabe von Antidepressiva. Citalopram muss bei jedem Patienten mit Krampfanfällen sofort abgesetzt werden. Citalopram soll bei Patienten mit instabiler Epilepsie vermieden werden und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollen 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. Die Dosierung von Insulin und/oder oraler Antidiabetika muss eventuell angepasst werden.

Serotonin-Syndrom

In seltenen Fällen wurde ein Serotonin-Syndrom bei Patienten mit SSRIs berichtet. Eine Kombination von Symptomen wie Unruhe, Zittern, Myoklonie und Hyperthermie kann auftreten, welche einen Hinweis auf die Entwicklung des Zustandes geben. Die Behandlung mit Citalopram soll sofort abgesetzt und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Serotonerge Arzneimittel

Citalopram ist nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln mit serotonergen Wirkungen wie Sumatriptan oder anderen Triptanen, Tramadol, Tryptophan und Oxitriptan anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und Buprenorphin hat mit Vorsicht zu erfolgen.

Hämorrhagie

Es liegen Berichte über eine Verlängerung der Blutungszeit und/oder Abnormitäten wie Ekchymosen, gynäkologische Blutungen, gastrointestinale Blutungen und andere Haut- oder Schleimhautblutungen bei SSRI-Anwendung vor (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten, die SSRIs 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).

SSRI/SNRI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8).

Elektrokrampftherapie

Zur gleichzeitigen Behandlung mit SSRIs und Elektrokrampftherapie 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 Citalopram wurde eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt.

Es wurden Fälle von QT-Intervall-Verlängerungen und ventrikulärer Arrhythmie einschließlich Torsade de pointes während der Post-Marketing-Phase, vorwiegend bei weiblichen Patienten,

Patienten mit Hypokaliämie und Patienten mit bereits bestehender QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen, berichtet (siehe Abschnitte 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

Bei Patienten mit signifikanter Bradykardie, rezenter akuten Myokardinfarkt oder dekompensierter Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten.

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für schwere Arrhythmien und sind vor Behandlungsbeginn mit Citalopram zu korrigieren.

Bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung ist vor Beginn der Behandlung ein EKG durchzuführen.

Wenn während der Behandlung mit Citalopram kardiale Arrhythmien auftreten, ist die Behandlung zu beenden und ein EKG durchzuführen.

Engwinkelglaukom

SSRIs, einschließlich 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 ist Citalopram bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder Glaukom in der Vorgeschichte mit Vorsicht anzuwenden.

Hypericum perforatum (Johanniskraut)

Nebenwirkungen werden möglicherweise durch die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und Hypericum perforatum enthaltenden Phytotherapeutika verstärkt. Daher sind Citalopram und Johanniskraut-haltige Präparate nicht gleichzeitig einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit einem SSRI

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8).

In einer klinischen Studie zur Rückfallprävention traten unerwünschte Ereignisse nach Beendigung einer Behandlung bei 40% der mit Placebo weiterbehandelten Patienten gegenüber 20% bei Patienten, die weiterhin Citalopram 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, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Herzklopfen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit 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 bis 3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen, bei einer Beendigung der Behandlung mit Citalopram die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten entsprechend den Bedürfnissen des Patienten schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Sexuelle Funktionsstörung

SSRIs/SNRIs können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden lang anhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz des Absetzens von SSRI/SNRI bestehen bleiben.

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. Bupiron enthalten, berichtet.

Kontraindizierte Kombinationen

MAO-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram 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 selektiven reversiblen MAO-Hemmern Moclobemid und Linezolid berichtet und bei Patienten, die kürzlich eine SSRI-Therapie beendet haben und danach eine Therapie 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 oder pharmakodynamischen Studien über die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, durchgeführt. Eine verstärkte Wirkung dieser Arzneimittel auf Citalopram kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Citalopram mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Klasse IA und III Antiarrhythmika, Antipsychotika (z.B. Phenothiazinderivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, spezielle antimikrobielle Substanzen (z.B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin i.v., Pentamidin, Anti-Malariabehandlung, vor allem Halofantrin), bestimmte Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin) kontraindiziert.

Pimozid

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 2 mg Pimozid verursachte bei Patienten, die mit racemischem Citalopram in einer Dosis von 40 mg pro 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 Citalopram und Arzneimitteln, die Pimozid enthalten, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Arzneimittel, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie induzieren

Bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, die zu Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie führen können, ist Vorsicht geboten, da dadurch das Risiko für das Auftreten einer malignen Arrhythmie erhöht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Selegilin (selektiver MAO-B-Inhibitor)

Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Interaktionsstudie 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 Citalopram mit serotonergen Arzneimitteln (z.B. Tramadol, Tryptophan, Oxitriptan, Sumatriptan und anderen Triptanen) kann zu einer

Verstärkung der 5-HT-assoziierten Wirkungen führen. Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und Buprenorphin hat mit Vorsicht zu erfolgen.

Bis zum Vorliegen weiterer Daten wird die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und 5-HT-Agonisten, wie z.B. Sumatriptan und andere Triptane, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium und Tryptophan

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen in klinischen Studien, in denen Citalopram gleichzeitig mit Lithium gegeben wurde, gefunden. Es gibt jedoch Berichte über erhöhte Wirksamkeit und verstärkte serotonerge Wirkung, wenn SSRIs mit Lithium oder Tryptophan gegeben wurden. Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram mit diesen Arzneimitteln soll daher mit Vorsicht erfolgen. Eine routinemäßige Überwachung des Lithium-Spiegels soll wie gewohnt fortgesetzt werden.

Hypericum perforatum

Es kann zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen SSRIs und Johanniskraut-Präparaten (*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 Antikoagulantien, 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 können, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4.).

Elektrokrampftherapie

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

Alkohol

Es konnte keine pharmakodynamische oder pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Citalopram und Alkohol gezeigt werden. Die Kombination von Citalopram 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.

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 Citalopram mit anderen Arzneimitteln gering.

Nahrung

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Citalopram

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, ein potenter CYP2D6-, CYP3A4- und CYP1A2-Inhibitor, bewirkt ein geringes Ansteigen der mittleren Steady-State-Spiegel von Citalopram. Bei gleichzeitiger Gabe von Citalopram und Cimetidin ist daher Vorsicht geboten und eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

Die gleichzeitige Verabreichung von Escitalopram (dem aktiven Enantiomer von Citalopram) und einmal täglich 30 mg Omeprazol (CYP2C19-Inhibitor) führte zu einem mäßigen Anstieg der Citalopram-Plasmakonzentration (um etwa 50%). Bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP2C19-Inhibitoren (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluconazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin ist daher Vorsicht geboten. Basierend auf der Überwachung von Nebenwirkungen während der gleichzeitigen Behandlung kann eine Reduzierung der Dosis von Citalopram erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Einfluss von Citalopram auf andere Arzneimittel

Metoprolol

Escitalopram (das aktive Enantiomer von Citalopram) hemmt das Enzym CYP2D6. Bei gemeinsamer Verabreichung von Citalopram mit Arzneimitteln, die hauptsächlich über dieses Enzym metabolisiert werden und die eine enge therapeutische Breite haben (z.B. Flecainid, Propafenon und Metoprolol, angewendet bei Herzinsuffizienz), oder mit ZNS-aktiven Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert werden (z.B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin), oder mit Antipsychotika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol, ist Vorsicht geboten. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein. Die gleichzeitige Verabreichung mit Metoprolol führte zu einem Anstieg des Metoprolol-Plasmawertes auf das Doppelte, erhöhte aber nicht statistisch relevant die Wirkung des Metoprolol auf den Blutdruck und den Herzrhythmus.

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.

Levomepromazin, Digoxin und Carbamazepin

Es wurden keine oder nur sehr geringe Veränderungen ohne klinische Relevanz beobachtet, wenn Citalopram gemeinsam mit Substraten von CYP1A2 (Clozapin und Theophyllin), CYP2C9 (Warfarin), CYP2C19 (Imipramin und Mephenytoin), CYP2D6 (Spartein, Imipramin, Amitriptylin, Risperidon) und CYP3A4 (Warfarin, Triazolam, Carbamazepin und seinem Metaboliten Carbamazepin-Epoxid) 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 Desipramin mit Citalopram wurde ein Anstieg der Desipramin-Konzentration im Plasma beobachtet. Eine Dosisreduktion von Desipramin kann notwendig sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ein Großteil der veröffentlichten Daten schwangerer Frauen (mehr als 2500 Beobachtungen) zeigen keine malformative fetale/neonatale Toxizität. Dennoch soll Citalopram nicht während der Schwangerschaft bzw. bei zwingender Indikation nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko verwendet werden.

Insbesondere bei Einsatz von Citalopram 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 SSRIs/SNRIs bei der Mutter in einem späten Stadium der Schwangerschaft auftreten: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, instabile Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Füttern, Erbrechen, Hypoglykämie, erniedrigter oder erhöhter Muskeltonus, 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 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.

Daten aus Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass nach SSRI/SNRI-Exposition innerhalb eines Monats vor der Geburt, ein erhöhtes Risiko (weniger als das 2-Fache) für eine postpartale Hämorrhagie besteht (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. Beim Säugling sind keine, oder nur geringfügige, Nebenwirkungen beobachtet worden. Allerdings ist die vorhandene Information nicht ausreichend für die Bewertung des Risikos für den Säugling. Vorsicht ist geboten.

Weibliche 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.

Männliche 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 von Menschen wurde bisher nicht beobachtet.

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

Citalopram hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum 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 1 bis 2 Wochen der Behandlung auf und lassen üblicherweise in der Folge nach. Die Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA-Konventionen angegeben.

Für die folgenden Nebenwirkungen wurde eine Abhängigkeit von der Dosierung festgestellt: vermehrtes Schwitzen, Mundtrockenheit, Insomnie, Somnolenz, Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit, QT-Verlängerung.

Im Folgenden werden die Häufigkeiten, der mit SSRIs und/oder Citalopram assoziierten Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ der Patienten in doppelblinden, placebokontrollierten Studien oder im Post-Marketing-Zeitraum beobachtet wurden, angeführt.

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.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Nicht bekannt	Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Selten	Inadäquate ADH-Sekretion
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Häufig	Appetitverlust, Gewichtsverlust
	Gelegentlich	Vermehrter Appetit, Gewichtszunahme
	Selten	Hyponatriämie
	Nicht bekannt	Hypokaliämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Häufig	Agitiertheit, verringerte Libido, Ängstlichkeit, Verwirrtheit, anormale Träume, Orgasmusstörungen bei der Frau, Konzentrationsstörungen
	Gelegentlich	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen, Manie
	Nicht bekannt	Panikattacken, nächtliches Zähneknirschen, Ruhelosigkeit, Suizidgedanken und suizidales Verhalten ¹
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Sehr häufig	Somnolenz, Insomnie, Tremor, Benommenheit, Nervosität, Unruhe, Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesien, Schwindel, Störungen der Aufmerksamkeit, Geschmacksstörungen, Amnesie
	Gelegentlich	Synkope, Extrapyramidale Störungen, Krampfanfälle
	Selten	Serotonin-Syndrom, Akathisie
	Sehr selten	Grand mal Krampfanfall, Dyskinesie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
	Nicht bekannt	Bewegungsstörungen
<i>Augenerkrankungen</i>	Häufig	Mydriasis, Sehstörungen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Häufig	Tinnitus
<i>Herzerkrankungen</i>	Sehr häufig	Palpitationen
	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Bradykardie
	Nicht bekannt	QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmie einschließlich Torsade de pointes
<i>Gefäßkrankungen</i>	Häufig	Orthostatische Hypotonie
	Selten	Hämorrhagie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Häufig	Gähnen, Rhinitis
	Gelegentlich	Husten
	Nicht bekannt	Epistaxis
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Sehr häufig	Trockener Mund, Übelkeit, Obstipation
	Häufig	Diarrhoe, Erbrechen, Flatulenz, Dyspepsie, Bauchschmerzen, vermehrter Speichelfluss
	Selten	Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektaler Blutungen)
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Gelegentlich	Anormale Leberfunktionstests
	Sehr selten	Hepatitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Sehr häufig	Vermehrtes Schwitzen
	Häufig	Pruritus
	Gelegentlich	Urtikaria, Alopezie, Hautausschlag, Purpura, Photosensibilisierung
	Selten	Ekchymosen
	Sehr selten	Angioödem
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Häufig	Myalgie, Arthralgie
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>	Häufig	Harnretention
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Häufig	Impotenz, Ejakulationsstörungen, ausbleibende Ejakulation
	Gelegentlich	Menorrhagie
	Sehr selten	Galaktorrhö
	Nicht bekannt	Metrorrhagie, postpartale Hämorrhagie ² , Priapismus
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Fatigue
	Gelegentlich	Ödeme, Unwohlsein
	Selten	Fieber

Anzahl Patienten: Citalopram/Placebo = 1.346/545

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

² Diese Nebenwirkung 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 einschließlich Torsade de pointes berichtet, jedoch vorwiegend bei weiblichen Patienten, Patienten mit Hypokaliämie oder mit bereits bestehender 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 SSRIs oder trizyklische Antidepressiva (TCA) einnehmen. Der Mechanismus, der diesem Risiko zugrunde liegt, ist unbekannt.

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit SSRI

Das Absetzen von Citalopram 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, Diarrhoe, Herzklopfen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und länger andauern. Es wird daher empfohlen bei Beendigung der Behandlung mit Citalopram 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 eine gleichzeitige Überdosierung mit anderen Arzneimitteln bzw. im Zusammenhang mit Drogen oder 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, Stupor, Dystonie, Schwitzen, Zyanose, Hyperventilation sowie atriale und ventrikuläre Arrhythmie.

Therapie

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 (z.B. Natriumsulfate) unter Aspirationsschutz in Erwägung gezogen werden. Wenn das Bewusstsein gestört ist, soll 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 eine EKG-Überwachung angeraten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Antidepressiva, selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer
ATC-Code: N06AB04

Wirkmechanismus

Citalopram ist ein sehr selektiver Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRI) mit keiner oder äußerst geringfügiger Wirkung auf die Noradrenalin (NA)-, Dopamin (DA)- und Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Wiederaufnahme. Ein Gewöhnungseffekt tritt auch bei Langzeitbehandlung mit Citalopram nicht auf.

Citalopram hat keine oder eine sehr geringe Affinität zu einer Reihe von Rezeptoren einschließlich 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁- und D₂-Rezeptoren, α_1 -, α_2 - und β -Adrenozeptoren, Histamin H₁, muskarin-cholinerge, Benzodiazepin- und Opioidrezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Unterdrückung der REM-Phase wird als Prädiktor der antidepressiven Aktivität gesehen. Citalopram unterdrückt den REM-Schlaf und erhöht die Tiefschlafphase.

Obwohl Citalopram nicht an Opioidrezeptoren bindet, verstärkt es die antinozizeptive Wirkung auf allgemein verwendete Opioid-Analgetika.

Die Hauptmetaboliten von Citalopram sind SSRI, ihre Potenz und Selektivität sind jedoch schwächer als bei Citalopram. Die Metaboliten tragen nicht zur antidepressiven Wirkung bei. Citalopram beeinträchtigt die kognitive Funktion und die psychomotorische Leistung nicht und ist nicht oder nur minimal sedierend.

In einer placebokontrollierten, doppelblinden EKG-Studie mit gesunden Probanden war die Veränderung des Ausgangswerts des QTc (Fridericia-Korrektur) 7,5 msec (90% CI 5,9 bis 9,1) bei einer Tagesdosis von 20 mg und 16,7 msec (90% CI 15,0 bis 18,4) bei einer Tagesdosis von 60 mg (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 beträgt ungefähr 80%.

Es gibt keinen klaren Zusammenhang zwischen dem Plasmaspiegel und dem therapeutischen Ansprechen oder Nebenwirkungen.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen (V_d) beträgt ungefähr 12 bis 17 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Citalopram und seinen Hauptmetaboliten ist unter 80%.

Biotransformation

Citalopram wird zu den aktiven Metaboliten Demethylcitalopram, Dimethylcitalopram und Citalopram-N-Oxid, 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 und die systemische Plasmaclearance (Cl_s) ist ungefähr 0,3 bis 0,4 l/min. Citalopram wird hauptsächlich über die Leber und der Rest über die Nieren ausgeschieden. 12 bis 23% der täglichen Dosis wird im Harn als unverändertes Citalopram ausgeschieden. Die hepatische Clearance beträgt ungefähr 0,3 l/min und die renale Clearance ungefähr 0,05 bis 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 einer reduzierten Metabolismus-Rate längere Halbwertszeiten und erniedrigte Clearance-Werte festgestellt. Bei gleicher Dosierung sind die Steady-State Plasmawerte von Citalopram bei älteren Patienten ca. doppelt so hoch wie bei jungen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Citalopram wird bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion langsamer ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Citalopram ist ungefähr doppelt so lang und die Konzentrationen bei einer gegebenen Dosis sind zweimal so hoch wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Citalopram wird bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ohne größeren Einfluss auf die Pharmakokinetik langsamer ausgeschieden. Es gibt 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 ist als Vorsichtsmaßnahme eine Anfangsdosis von 10 mg bei bekannten CYP2C19 Langsam-Metabolisierern in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Citalopram hat eine niedrige akute und chronische Toxizität mit LD_{50} -Werten von 700 bis 1400 mg/kg nach oraler Gabe und 30 bis 60 mg/kg nach intravenöser Gabe bei Mäusen und Ratten. Auch in Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Mäusen ergaben sich keine Einwände gegen die klinische Anwendung von Citalopram.

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 Fruchtbarkeits- und Schwangerschaftsindizes, weniger Einnistungen und abnormen Spermien kam.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Mannitol (E 421)
Mikrokristalline Zellulose
Hochdisperses Siliziumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug: Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

14 und 28 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Pram 10 mg-Filmtabletten: 1-24597
Pram 20 mg-Filmtabletten: 1-24598

Pram 40 mg-Filmtabletten: 1-24599

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Juli 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

November 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.
Wiederholte Abgabe verboten.