

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Citalopram Hexal 20 mg - Filmtabletten  
Citalopram Hexal 30 mg - Filmtabletten  
Citalopram Hexal 40 mg - Filmtabletten

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 20 mg Citalopram (als Hydrobromid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 21,85 mg Lactose (als Monohydrat).

Jede Filmtablette enthält 30 mg Citalopram (als Hydrobromid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 32,78 mg Lactose (als Monohydrat).

Jede Filmtablette enthält 40 mg Citalopram (als Hydrobromid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 43,7 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Citalopram Hexal 20 mg – Filmtabletten:

Weiß, längliche, beidseitig gewölbte Filmtabletten mit Bruchrille auf einer Seite und C20 geprägt.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Citalopram Hexal 30 mg – Filmtabletten:

Weiß, längliche, beidseitig gewölbte Filmtabletten mit Bruchrille auf einer Seite und C30 geprägt.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Citalopram Hexal 40 mg – Filmtabletten:

Weiß, längliche, beidseitig gewölbte Filmtabletten mit Bruchrille auf einer Seite und C40 geprägt.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von Episoden einer Major Depression.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Citalopram sollte als eine orale Einmaldosis morgens oder abends eingenommen werden. Die Filmtabletten sollen mit Flüssigkeit eingenommen werden. Die Einnahme kann zu den Mahlzeiten

oder unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen.

Eine antidepressive Wirkung kann nicht vor Ablauf von mindestens zwei Wochen nach Behandlungsbeginn erwartet werden. Die Behandlung sollte so lange weitergeführt werden, bis der Patient 4 - 6 Monate beschwerdefrei bleibt. Citalopram sollte langsam abgesetzt werden. Es wird empfohlen, die Dosis schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 1 - 2 Wochen zu reduzieren.

#### Erwachsene:

Die empfohlene Initialdosis beträgt 20 mg Citalopram pro Tag. Wenn erforderlich, kann die Dosis in Abhängigkeit von der individuellen Ansprechbarkeit des Patienten bis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden.

#### Ältere Patienten (über 65 Jahre):

Bei älteren Patienten sollte die Dosis auf die Hälfte der empfohlenen Dosis reduziert werden, zum Beispiel 10 - 20 mg pro Tag. In Abhängigkeit von der individuellen Ansprechbarkeit des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg pro Tag erhöht werden.

#### Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:

Citalopram sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Niereninsuffizienz:

Eine Dosisanpassung ist bei leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. Daten zur Behandlung von Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance kleiner als 20 ml/min) stehen nicht zur Verfügung.

#### Leberinsuffizienz:

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).

#### Schlechte Metabolisierer bezüglich CYP2C19:

Für bekannte schlechte CYP2C19-Metabolisierer wird eine Anfangsdosis von 10 mg pro Tag in den ersten beiden Behandlungswochen empfohlen. In Abhängigkeit vom Verlauf der Behandlung kann die Dosis danach auf 20 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### Absetzsymptome bei Beendigung einer Behandlung mit SSRIs

Ein plötzliches Absetzen sollte vermieden werden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Citalopram sollte die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzerscheinungen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Falls nach Dosisverringerung oder Absetzen des Arzneimittels unerträgliche Absetzerscheinungen auftreten, sollte erwogen werden, die zuletzt verordnete Dosis erneut einzunehmen. Danach wird der Arzt die Dosis in kleineren Schritten gegebenenfalls weiter reduzieren.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Citalopram ist bei Patienten mit bekannter QT Intervall Verlängerung oder vererbten langem QT Intervall Syndrom kontraindiziert.

Die Kombination von Citalopram mit Arzneimitteln, die bekannterweise das QT Intervall verlängern, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

MAO-Hemmer (Monoaminoxidase-Hemmer).

In einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin-Syndrom.

Citalopram darf Patienten, die gleichzeitig MAO-(Monoamino-Oxidase-)Hemmer erhalten einschließlich Selegilin in täglichen Dosen, die 10 mg überschreiten, nicht gegeben werden. Citalopram darf erst 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers gegeben werden. Nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers (RIMA) muss die in der entsprechenden Fachinformation des RIMA vorgeschriebene Zeit eingehalten werden. Eine Therapie mit MAO-Hemmern darf erst 7 Tage nach Absetzen von Citalopram begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Citalopram ist kontraindiziert in Kombination mit Linezolid, es sei denn, es besteht die Möglichkeit für eine genaue Beobachtung und Überwachung des Blutdrucks (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Ältere Patienten

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

##### Nieren- und Leberinsuffizienz

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit reduzierter Nieren- und Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

##### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Antidepressiva sollten nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. 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 Panikstörung 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 Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) berichtet und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Ältere Patientinnen 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 (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 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.

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Selbstmordgedanken oder –versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-

Analyse von Placebo-kontrollierten 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, 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:

Die Anwendung von SSRIs/SNRIs wurde mit der Entwicklung von Akathisien in Verbindung gebracht, die charakterisiert sind durch eine subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und Notwendigkeit sich zu bewegen, oft zusammen mit einer Unfähigkeit still zu sitzen oder still zu stehen. Dies tritt am ehesten während der ersten Behandlungswochen auf. Für Patienten, bei denen solche Symptome auftreten, kann eine Dosiserhöhung schädlich sein.

#### Sexuelle Funktionsstörung

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

#### Manie

Citalopram sollte bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Falls der Patient in eine manische Phase gerät, sollte Citalopram abgesetzt werden.

#### Krampfanfälle

Das Risiko von Krampfanfällen besteht bei einer Behandlung mit Antidepressiva.

Citalopram sollte bei jedem Patienten abgesetzt werden, der Krampfanfälle entwickelt. Bei Patienten mit instabiler Epilepsie ist Citalopram zu vermeiden und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sind sorgfältig zu überwachen. Bei einem Anstieg der Anfallshäufigkeit sollte Citalopram abgesetzt werden.

#### Absetzsymptome bei Beendigung einer Behandlung mit SSRI

Absetzsymptome treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8). In einer klinischen Studie mit Citalopram zur Prävention eines Rückfalls wurden nach Beendigung der Behandlung bei 40% der Patienten unerwünschte Ereignisse beobachtet im Vergleich zu 20% der Patienten, die weiterhin Citalopram einnahmen.

Das Risiko von Absetzsymptomen 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, Durchfall, 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 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 Citalopram die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe „Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung mit Citalopram“ im Abschnitt 4.2).

### Diabetes

Bei Diabetikern kann eine SSRI-Behandlung den Blutzucker beeinflussen. Die Dosierung von Insulin oder oralen Antidiabetika muss möglicherweise angepasst werden.

### Elektro-Krampf-Therapie (EKT)

Zur gleichzeitigen Behandlung mit Citalopram bei EKT liegen nur beschränkte klinische Erfahrungen vor, daher ist Vorsicht angebracht.

### Hämorrhagie

Im Zusammenhang mit SSRIs wurde über verlängerte Blutungszeit und/oder abnorme Blutungen wie Ekchymosen, gynäkologische Hämorrhagien, gastrointestinale Blutungen und anderen Haut- oder Schleimhautblutungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die mit SSRIs behandelt werden, ist insbesondere Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Gabe von Wirkstoffen, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen oder die das Blutungsrisiko erhöhen. Vorsicht ist auch bei der Behandlung von Patienten mit anamnestisch bekannten Blutungsanomalien geboten (siehe Abschnitt 4.5).

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

### Serotonin-Syndrom

Unter Behandlung mit SSRIs wurde in seltenen Fällen über ein Serotonin-Syndrom berichtet. Die Symptom-Kombination Agitiertheit, Tremor, Myoklonie und Hyperthermie kann ein Vorzeichen dieses Zustandes sein. Die Behandlung mit Citalopram muss in diesem Fall sofort abgesetzt werden und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

### Serotonerge Arzneimittel

Citalopram sollte nicht zusammen mit Arzneimitteln mit serotonergen Wirkungen wie Triptanen (einschließlich Sumatriptan und Oxitriptan), Opioiden (einschließlich Tramadol und Buprenorphin) und Tryptophan angewendet werden, aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms.

### Psychosen

Bei der Behandlung psychotischer Patienten mit depressiven Episoden können möglicherweise psychotische Symptome verstärkt werden.

### Johanneskraut (Hypericum perforatum)

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

### Verlängerung des QT Intervalls

Bei Citalopram 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 dekompensierter Herzinsuffizienz.

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

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

Wenn während der Behandlung mit Citalopram kardiale Arrhythmien auftreten, soll die Behandlung

beendet werden und ein EKG soll durchgeführt werden.

#### Engwinkelglaukom

SSRIs einschließlich Citalopram können die Pupillengröße beeinflussen und dadurch Mydriasis verursachen. Diese mydriatische Wirkung kann den Augenwinkel verengen und dadurch vor allem bei prädisponierten Patienten den Augeninnendruck erhöhen und Engwinkelglaukom verursachen. Citalopram sollte deshalb nur mit Vorsicht an Patienten mit Engwinkelglaukom oder mit Glaukom in der Anamnese angewendet werden.

#### Citalopram Hexal enthält Lactose und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, 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. Bupropion enthalten, berichtet.

#### **Kontraindizierte Kombinationen**

##### *MAO-Hemmer*

Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram mit MAO-Hemmern kann zu schweren Nebenwirkungen einschließlich eines Serotonin-Syndroms führen (siehe Abschnitt 4.3).

Fälle von schwerwiegenden und manchmal tödlichen Reaktionen traten bei Patienten auf, die mit einem SSRI in Kombination mit einem MAO (Monoaminoxidase)-Hemmer behandelt wurden, einschließlich des irreversiblen MAO-Hemmers Selegilin und der reversiblen MAO-Hemmer Linezolid und Moclobemid, sowie bei Patienten, die vor Kurzem eine Behandlung mit einem SSRI beendet und eine Behandlung mit einem MAO-Hemmer begonnen hatten.

In einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin-Syndrom. Solche Symptome einer Wechselwirkung mit einem MAO-Hemmer beinhalten: Agitiertheit, Tremor, Myoklonus und Hyperthermie.

##### *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 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 (zum Beispiel Phenothiazinderivate, 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 racemischem 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<sub>c</sub>-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.

#### **Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern**

### *Selegilin (selektiver MAO-B-Hemmer)*

In einer pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Wechselwirkungsstudie mit gleichzeitig verabreichtem Citalopram (20 mg pro Tag) und Selegilin (10 mg pro Tag; ein selektiver MAO-B-Hemmer) wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen nachgewiesen. Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und Selegilin (in Dosen von über 10 mg pro Tag) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### *Serotonerge Arzneimittel*

Lithium und Tryptophan

Klinische Studien, in denen Citalopram zusammen mit Lithium gegeben wurde, zeigten keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen. Es gibt jedoch Berichte über verstärkte serotonerge Wirkungen, wenn SSRI in Kombination mit Lithium oder Tryptophan gegeben werden. Die gleichzeitige Verwendung von Citalopram mit diesen Wirkstoffen sollte deshalb mit Vorsicht erfolgen. Die Lithium-Spiegel sollten wie üblich überwacht werden.

Eine gleichzeitige Verabreichung mit serotonergen Arzneimitteln, z.B. Opioiden (einschließlich Tramadol und Buprenorphin) und Triptanen (einschließlich Sumatriptan und Oxitriptan) kann zu einer Verstärkung der 5-HT-assoziierten Wirkungen führen.

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

### *Hämorrhagie*

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit Antikoagulantien, Arzneimitteln mit Einfluss auf die Thrombozytenfunktion wie nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSARs), Acetylsalicylsäure, Dipyridamol und Ticlopidin oder mit anderen Arzneimitteln (z.B. atypische Antipsychotika) behandelt werden, welche das Blutungsrisiko erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4).

### *Arzneimittel, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie induzieren*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie führen können, ist Vorsicht geboten, da diese Bedingungen das Risiko von malignen Herzrhythmusstörungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

### *Arzneimittel, die die Krampfschwelle herabsetzen*

SSRIs können die Krampfschwelle herabsetzen. Vorsicht ist daher bei der gleichzeitigen Anwendung mit anderen Arzneimitteln geboten, die ebenfalls die Krampfschwelle beeinflussen (z.B. Antidepressiva (SSRIs), Neuroleptika (Thioxanthene, Butyrophenone), Mefloquin, Bupropion und Tramadol).

### *Johanniskraut*

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

### *EKT (Elektrokrampftherapie)*

Es liegen keine klinischen Studien vor, die Risiken oder Nutzen der kombinierten Anwendung einer Elektrokrampftherapie (EKT) und Citalopram untersucht haben (siehe Abschnitt 4.4).

### *Alkohol*

Zwischen Citalopram und Alkohol konnten keine pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Interaktionen nachgewiesen werden. Eine Kombination von Citalopram und Alkohol ist jedoch nicht anzuraten.

### **Pharmakokinetische Interaktionen**

Die Metabolisierung von Citalopram zu Desmethylcitalopram wird durch die Isoenzyme des P450-Systems CYP2C19 (etwa 38%), CYP3A4 (etwa 31%) und CYP2D6 (etwa 31%) vermittelt. Die Tatsache, dass Citalopram durch mehr als ein CYP-Isoenzym metabolisiert wird, legt nahe, dass die Hemmung seines Metabolismus weniger wahrscheinlich ist aufgrund der möglichen Kompensation

der Hemmung eines Enzyms durch ein anderes. Die Proteinbindung ist relativ gering (<80%). Daher ist es sehr unwahrscheinlich, dass es bei gleichzeitiger Verabreichung von Citalopram mit anderen Arzneimitteln in der klinischen Praxis zu pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen kommt.

#### *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 mit Ketoconazol (starker CYP3A4-Hemmer) veränderte die Pharmakokinetik von Citalopram nicht.

Eine pharmakokinetische Wechselwirkungsstudie mit Lithium und Citalopram ergab keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen (siehe auch weiter oben).

#### *Cimetidin*

Ein möglicher CYP2D6, 3A4 und 1A2 Enzym-Inhibitor, verursachte einen moderaten Anstieg der durchschnittlichen Steady-State-Konzentrationen von Citalopram. Daher ist Vorsicht angebracht, wenn beide Substanzen gemeinsam gegeben werden. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

#### *Omeprazol und andere CYP2C19-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Verabreichung von Escitalopram (dem aktiven Enantiomer von Citalopram) und einmal täglich 30 mg Omeprazol (ein CYP2C19-Inhibitor) führte zu einem mäßigen Anstieg der Escitalopram-Plasmaspiegel (um etwa 50%). Bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP2C19-Inhibitoren (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluconazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin ist daher Vorsicht geboten.

#### *Metoprolol*

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 Antipsychotika 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.

#### **Wirkungen von Citalopram auf andere Arzneimittel**

Auch eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Wechselwirkungsstudie mit gleichzeitiger Verabreichung von Citalopram und Metoprolol (einem CYP2D6-Substrat) zeigte bei gesunden Probanden einen Anstieg der Metoprolol-Konzentrationen um das Doppelte, aber keine statistisch signifikante Zunahme der Wirkung von Metoprolol auf Blutdruck und Herzfrequenz.

Citalopram und Desmethylcitalopram hemmen CYP2C9, CYP2E1 und CYP3A4 vernachlässigbar und sind nur schwache Hemmer von CYP1A2, CYP2C19 und CYP2D6 im Vergleich zu anderen SRRIs, die als signifikante Hemmer bekannt sind.

#### *Levomepromazin, Digoxin, Carbamazepin*

Daher wurden keine Änderung oder nur sehr geringe Änderungen ohne klinische Relevanz beobachtet, wenn Citalopram gleichzeitig mit Substraten von CYP1A2 (Clozapin und Theophyllin), CYP2C9 (Warfarin), CYP2C19 (Imipramin und Mephenytoin), CYP2D6 (Sparteine, Imipramin, Amitriptylin und Risperidon) und CYP3A4 (Warfarin, Carbamazepin [und sein Metabolit Carbamazepin-epoxid] und Triazolam) verabreicht wurde.



Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Citalopram und Levomepromazin oder Digoxin beobachtet (dies deutet darauf hin, dass Citalopram P-Glykoprotein weder induziert noch inhibiert).

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Schwangerschaft*

Veröffentlichte Daten zu Schwangeren (mehr als 2.500 exponierte Schwangere) zeigen keine malformative fetto-/neonatale Toxizität. Citalopram soll nicht während der Schwangerschaft bzw. bei zwingender Indikation nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko verwendet werden.

Neugeborenen sollten speziell überwacht werden, wenn die Mutter bis in weit fortgeschrittene Stadien der Schwangerschaft (besonders im dritten Trimester) Citalopram eingenommen hat. Ein abruptes Absetzen während der Schwangerschaft sollte vermieden werden.

Folgende Symptome können bei Neugeborenen nach der maternalen Anwendung von SSRIs/SNRI in den späten Stadien der Schwangerschaft auftreten: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, instabile Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Trinken, Erbrechen, Hypoglykämie, Muskelhypertonie, Muskelhypotonie, Hyperreflexie, Tremor, nervöses Zittern, Reizbarkeit, Lethargie, ständiges Schreien, Schläfrigkeit und Schlafstörungen. Die Symptome können entweder durch serotonerge Wirkungen oder durch Absetzsymptome verursacht sein. In der Mehrzahl der Fälle beginnen die Komplikationen sofort oder sehr bald (weniger als 24 Stunden) nach der Geburt.

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. Es wird davon ausgegangen, dass der Säugling etwa 5% der gewichtsbezogenen mütterlichen Dosis (in mg/kg) erhält. Es wurden keine oder nur leichte Nebenwirkungen bei den Säuglingen beobachtet. Die vorliegenden Informationen sind jedoch für eine Beurteilung des Risikos für das Kind nicht ausreichend, weswegen zur Vorsicht geraten wird.

##### *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 geringen bis mittleren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

Psychoaktive Arzneimittel können die Urteils- und die Reaktionsfähigkeit auf Notfallsituationen einschränken. Die Patienten sollten auf diese Wirkungen hingewiesen und vor einer Beeinflussung auf ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen gewarnt werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die unter der Therapie mit Citalopram beobachteten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leichter Natur und vorübergehend. Sie sind besonders in den ersten Behandlungswochen zu beobachten und lassen üblicherweise in der Folge nach.

Für die folgenden Nebenwirkungen wurde eine Dosis-Wirkungs-Beziehung festgestellt: vermehrtes Schwitzen, Mundtrockenheit, Insomnie, Somnolenz, Diarrhö, Übelkeit und Müdigkeit.

Die mit SSRI und/oder Citalopram assoziierten Nebenwirkungen wurden entweder bei  $\geq 1\%$  der Patienten in Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien oder nach der Markteinführung beobachtet.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: 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                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> | Nicht bekannt | Thrombozytopenie                                                                                                                                                      |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                | Nicht bekannt | Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen                                                                                                                       |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>                       | Nicht bekannt | Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), Hyperprolaktinämie                                                                                                     |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>        | Häufig        | verminderter Appetit, Gewichtsabnahme                                                                                                                                 |
|                                                     | Gelegentlich  | gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme                                                                                                                                 |
|                                                     | Selten        | Hyponatriämie                                                                                                                                                         |
|                                                     | Nicht bekannt | Hypokaliämie                                                                                                                                                          |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                  | Häufig        | Agitiertheit, Nervosität, Schlafstörungen, verändertes Träumen, Amnesie, Angst, Libidoabnahme, Anorexie, Apathie, Verwirrheitszustand, abnormer Orgasmus (bei Frauen) |
|                                                     | Gelegentlich  | Aggression, Depersonalisation, Euphorie, Libidosteigerung, Halluzinationen, Manie                                                                                     |
|                                                     | Nicht bekannt | Zähneknirschen, Ruhelosigkeit, Panikattacken, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten <sup>1</sup>                                                                   |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>               | Sehr häufig   | Kopfschmerzen, Somnolenz, Schlafstörung                                                                                                                               |
|                                                     | Häufig        | Tremor, Schwindel, Migräne, Parästhesien, Aufmerksamkeitsstörung,                                                                                                     |
|                                                     | Gelegentlich  | Synkope                                                                                                                                                               |
|                                                     | Selten        | Grand-mal-Anfall, Dyskinesie, Geschmacksstörungen                                                                                                                     |
|                                                     | Nicht bekannt | Krampfanfälle, Serotonin-Syndrom, extrapyramidale Störungen, Akathisie, Bewegungsstörung                                                                              |
| <b>Augenerkrankungen</b>                            | Sehr häufig   | Akkommodationsstörungen                                                                                                                                               |
|                                                     | Gelegentlich  | Mydriasis                                                                                                                                                             |
|                                                     | Nicht bekannt | Sehstörungen                                                                                                                                                          |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>     | Häufig        | Tinnitus                                                                                                                                                              |
| <b>Herzerkrankungen</b>                             | Sehr häufig   | Palpitationen                                                                                                                                                         |

|                                                                     |               |                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | Gelegentlich  | Bradykardie, Tachykardie                                                                            |
|                                                                     | Nicht bekannt | im EKG QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes                  |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                            | Häufig        | Hypotonie, Bluthochdruck                                                                            |
|                                                                     | Selten        | Hämorrhagien                                                                                        |
|                                                                     | Nicht bekannt | orthostatische Hypotonie                                                                            |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   | Häufig        | Rhinitis, Sinusitis, Gähnen                                                                         |
|                                                                     | Gelegentlich  | Husten                                                                                              |
|                                                                     | Nicht bekannt | Nasenbluten                                                                                         |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      | Sehr häufig   | Übelkeit, Mundtrockenheit                                                                           |
|                                                                     | Häufig        | Dyspepsie, Erbrechen, Bauchschmerzen, Flatulenz, erhöhter Speichelfluss, Obstipation, Diarrhö       |
|                                                                     | Nicht bekannt | Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen)                                      |
|                                                                     | Selten        | Hepatitis                                                                                           |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                | Nicht bekannt | anomale Leberfunktionstests                                                                         |
|                                                                     | Sehr häufig   | vermehrtes Schwitzen                                                                                |
|                                                                     | Häufig        | Pruritus                                                                                            |
|                                                                     | Gelegentlich  | Urtikaria, Alopezie, Ausschlag, Purpura, Photosensibilität                                          |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>               | Nicht bekannt | Ekchymose, Angioödem                                                                                |
|                                                                     | Häufig        | Myalgie, Arthralgie                                                                                 |
|                                                                     | Häufig        | Harnretention, Miktionsstörungen, Polyurie                                                          |
|                                                                     | Häufig        | fehlende Ejakulation, Ejakulationsstörungen, Orgasmusstörungen bei der Frau, Dysmenorrhoe, Impotenz |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>        | Gelegentlich  | Frauen: Menorrhagie                                                                                 |
|                                                                     | Nicht bekannt | Postpartale Hämorrhagie <sup>2</sup><br>Frauen: Metrorrhagie<br>Männer: Priapismus, Galaktorrhö     |
|                                                                     | Häufig        | Asthenie, Müdigkeit, Geschmacksveränderungen                                                        |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | Gelegentlich  | Ödeme, Unwohlsein                                                                                   |
|                                                                     | Selten        | Fieber                                                                                              |

<sup>1</sup> Fallberichte von Selbstmordgedanken und suizidalem Verhalten wurden während der Behandlung oder kurz nach Beendigung der Behandlung mit Citalopram beobachtet (siehe Abschnitt 4.4)

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

### Knochenbrüche

Epidemiologische Studien, hauptsächlich durchgeführt bei älteren Patienten (50 und älter) zeigten ein erhöhtes Risiko von Knochenbrüchen bei Patienten, die SSRIs und TCAs erhielten. Der dazu führende Mechanismus ist unbekannt.

### 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).

### **Absetzerscheinungen bei Beendigung der Behandlung**

Ein Beenden einer Behandlung mit SSRIs/SNRIs (besonders, wenn dieses abrupt erfolgt) führt häufig zu einem Auftreten von Absetzerscheinungen. Über das Auftreten von Schwindel, sensorische Beschwerden (einschließlich Parästhesien und elektrische Reizerscheinungen), Schlafstörungen, (einschließlich Schlaflosigkeit und intensive Träume), Agitiertheit oder Ängstlichkeit, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen wurde berichtet. Üblicherweise verlaufen diese Erscheinungen leicht bis mäßig und sind selbstlimitierend, können jedoch bei einigen Patienten schwerwiegend sein und/oder länger bestehen. Es wird deshalb empfohlen, wenn die Behandlung mit Citalopram nicht länger erforderlich ist, diese durch schrittweise Dosisreduktion auszuschleichen (siehe Abschnitt 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**

Zur Überdosierung mit Citalopram sind die klinischen Daten begrenzt und in vielen Fällen waren gleichzeitig Überdosierungen anderer Arzneimittel/Alkohol beteiligt. Überdosierungen von Citalopram allein mit tödlichem Ausgang wurden zwar berichtet; die Mehrzahl der tödlichen Fälle ging jedoch mit Überdosierungen von Begleitmedikationen einher.

### **Symptome**

Die folgenden Symptome wurden bei berichteten Überdosierungen von Citalopram beobachtet: Tachykardie, Somnolenz, QT-Verlängerung, Koma, Erbrechen, Zittern, Hypotonie, Herzstillstand, Übelkeit, Serotonin-Syndrom, Agitiertheit, Bradykardie, Schwindel, Schenkelblock, QRS-Verlängerung, Hypertonie, Mydriasis, Torsade de pointes, Stupor, Schwitzen, Zyanose, Hyperventilation, Vorhoffarrhythmie und ventrikuläre Arrhythmie und Schweißabsonderung. Symptome eines Serotonin-Syndroms können auftreten, besonders dann, wenn andere Substanzen gleichzeitig eingenommen wurden.

### **Behandlung**

Es ist kein spezifisches Antidot zu Citalopram bekannt. Die Behandlung erfolgt symptomatisch und supportiv. Aktivkohle, ein osmotisch wirksames Laxans (wie Natriumsulfat) und Magenentleerung sollten in Betracht gezogen werden. Ist das Bewusstsein eingeschränkt, 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 Stoffwechsel z.B. Leberfunktionsstörungen, ist eine EKG-Überwachung ratsam.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

ATC-Code: N06A B04

Citalopram ist ein Antidepressivum mit potenter selektiver Wiederaufnahmehemmung von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin).

#### Wirkungsmechanismus und pharmakodynamische Effekte

Während einer Langzeitbehandlung entwickelt sich keine Toleranz auf die 5-HT-Wiederaufnahmehemmung von Citalopram.

Die antidepressive Wirkung beruht vermutlich auf der spezifischen Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme in die zerebralen Nervenzellen.

Citalopram hat nahezu keinen Effekt auf Noradrenalin, Dopamin und die Gamma-Aminobuttersäure. Citalopram zeigt keine oder nur geringe Affinität zu cholinergen, histaminergen und verschiedenen adrenergen, serotonergen und dopaminergen Rezeptoren.

Citalopram ist ein bizyklisches Isobenzophuran-Derivat, das chemisch nicht mit trizyklischen, tetrazyklischen oder anderen verfügbaren Antidepressiva verwandt ist. Die Hauptmetaboliten des Citalopram sind ebenfalls selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, allerdings in geringerem Ausmaß. Die Metaboliten tragen nicht zur antidepressiven Gesamtwirkung bei.

In einer doppelblinden placebokontrollierten EKG Studie an gesunden Personen betrug die Änderung von dem Anfangswert beim QTc (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 60 mg täglich (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Allgemeine Charakteristika des Wirkstoffes

##### Resorption:

Citalopram wird nach oraler Gabe rasch resorbiert: Die maximale Plasmakonzentration wird im Durchschnitt nach 4 (1 - 7) Stunden erreicht. Die Resorption ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt ca. 80 %.

##### Verteilung:

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

##### Biotransformation:

Citalopram wird zum Demethylcitalopram, Didemethylcitalopram, Citalopram-N-Oxid und einem desaminierten Propionsäurederivat verstoffwechselt. Das Propionsäurederivat ist pharmakologisch inaktiv. Demethylcitalopram, Didemethylcitalopram und Citalopram-N-Oxid sind selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, wenn auch schwächer als die Muttersubstanz.

Das wichtigste metabolisierende Enzym ist CYP2C19. Auch CYP3A4 und CYP2D6 können zu einem Teil zur Metabolisierung beitragen.

##### Elimination:

Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 1½ Tage. Nach systemischer Gabe beträgt die Plasma-Clearance ca. 0,3 - 0,4 l/min, nach oraler Gabe ca. 0,4 l/min.

Citalopram wird vorwiegend hepatisch eliminiert (85 %), teilweise aber auch renal (15 %). 12 – 23 % des zugeführten Citalopram werden unverändert über den Harn ausgeschieden. Die hepatische Clearance beträgt ca. 0,3 l/min, die renale ca. 0,05 - 0,08 l/min.

*Steady state* Konzentrationen werden nach 1 - 2 Wochen erreicht. Der *steady state* Plasmaspiegel und die verabreichte Dosis verhalten sich zueinander linear. Bei einer Dosis von 40 mg pro Tag wird eine durchschnittliche Plasmakonzentration von ca. 300 nmol/l erreicht. Es besteht kein klarer Zusammenhang zwischen den Citalopram-Plasmaspiegeln und der therapeutischen Wirkung oder den Nebenwirkungen.

Spezielle Patientengruppen:

Bei älteren Patienten wurden aufgrund eines verminderten Metabolismus längere Plasmahalbwertszeiten und eine geringere Clearance beobachtet.

Die Elimination von Citalopram erfolgt bei Patienten mit Leberinsuffizienz langsamer. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion ist die Plasmahalbwertszeit von Citalopram ca. doppelt so lang und die *steady state* Plasmakonzentration doppelt so hoch.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz erfolgt die Elimination von Citalopram langsamer. Eine längere Halbwertszeit und ein geringer Anstieg in der Exposition von Citalopram wurden beobachtet ohne größere Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Citalopram. Erkenntnisse zur Behandlung von Patienten mit schwerwiegender Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) stehen nicht zur Verfügung.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Tierversuchen wurden keine Hinweise für ein spezielles Risiko beim Menschen nachgewiesen, basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential. In chronischen Toxizitätsstudien an Ratten wurde in verschiedenen Organen eine Phospholipidose beobachtet. Dieser reversible Effekt ist für verschiedene lipophile Amine bekannt und war mit keinen morphologischen und funktionellen Effekten verbunden. Die klinische Relevanz ist unklar. Embryotoxizitätsstudien an Ratten zeigten Skelettanomalien bei hoch maternal-toxischen Dosen. Diese Wirkungen waren möglicherweise eine Folge der pharmakologischen Aktivität oder eines indirekten Effektes der maternalen Toxizität. Peri- und postnatale Studien zeigten ein vermindertes Überleben beim Nachwuchs während der Laktationsperiode. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. 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 abnormalen Spermien kam.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

*Kern:*

Mikrokristalline Cellulose

Glycerol (85 %)

Magnesiumstearat

Maisstärke

Lactose-Monohydrat

Copovidon

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

*Filmüberzug:*

Macrogol 6000

Hypromellose

Talkum

Titandioxid (E 171)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Tabletten sind in PVC/PVDC/Aluminium-Blister bzw. HDPE-Flaschen in einem Umkarton verpackt.

Citalopram Hexal 20 mg – Filmtabletten:

Packungsgrößen:

Blister: 12, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 98, 100, 250 Filmtabletten

Flasche: 250 Filmtabletten

Citalopram Hexal 30 mg – Filmtabletten:

Packungsgrößen:

Blister: 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 250 Filmtabletten

Citalopram Hexal 40 mg – Filmtabletten:

Packungsgrößen:

Blister: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 Filmtabletten;

Flasche: 250 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich.

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Citalopram Hexal 20 mg – Filmtabletten: 1-24899

Citalopram Hexal 30 mg – Filmtabletten: 1-24900

Citalopram Hexal 40 mg – Filmtabletten: 1-24901

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. April 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.01.2008

### **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2024

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.