
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Citalostad 10 mg Filmtabletten
Citalostad 20 mg Filmtabletten
Citalostad 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Citalostad 10 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält Citalopramhydrobromid entsprechend 10 mg Citalopram.

Citalostad 20 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält Citalopramhydrobromid entsprechend 20 mg Citalopram.

Citalostad 40 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält Citalopramhydrobromid entsprechend 40 mg Citalopram.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Citalostad 10 mg Filmtabletten

Runde, weiße Filmtabletten mit einem Durchmesser von 6 mm.

Citalostad 20 mg Filmtabletten

Runde, weiße Filmtabletten mit Bruchrille und einem Durchmesser von 8 mm. Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

Citalostad 40 mg Filmtabletten

Runde, weiße Filmtabletten mit Bruchrille und einem Durchmesser von 10 mm. Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung einer Major Depression und Rezidivprophylaxe/Rezidiv
- Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie
- Zwangsstörungen (OCD = Obsessive Compulsive Disorder)

Citalostad wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Depression

Erwachsene:

Citalopram ist in einer Einzeldosis von 20 mg pro Tag oral zu verabreichen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden.

Panikstörungen

In der ersten Woche wird zur Vermeidung paradoxer Reaktionen (d.h. Panik, Angst) eine orale Dosis von einmal 10 mg täglich empfohlen, dann wird auf 20 mg pro Tag erhöht. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden. Die ersten Therapieeffekte treten in der Regel nach 2-4 Wochen ein.

Zwangsstörungen und deren Symptome (OCD)

Erwachsene:

Es wird eine Anfangsdosis von 20 mg pro Tag empfohlen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist auf die Hälfte der empfohlenen Dosis zu reduzieren. (z.B. 10-20 mg pro Tag).

Für ältere Patienten liegt die empfohlene Maximaldosis bei 20 mg pro Tag.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Citalopram soll nicht zur Behandlung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da keine ausreichenden klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit herabgesetzter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichten oder mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatininclearance kleiner als 30 ml/min) wird Citalopram nicht empfohlen, da keine Information für den Gebrauch bei diesen Patienten vorliegt (siehe Abschnitt 4.4 und 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 Dosititration angebracht. In weiterer Folge gilt es bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung die Leberfunktion engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 und 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)

Für die jeweiligen Dosierungen sind geeignete Stärken zu verschreiben.

Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sind einmal täglich unzerkaut mit etwas Flüssigkeit unabhängig von den Mahlzeiten einzunehmen.

Eine antidepressive Wirkung setzt in der Regel nach 2 bis 4 Wochen ein. Die Behandlung soll so lange weitergeführt werden, bis der Patient 4 - 6 Monate beschwerdefrei bleibt. Bei Patienten mit rezidivierender Depression (unipolar), muss die Erhaltungstherapie möglicherweise für mehrere Jahre fortgesetzt werden, um neue Episoden zu vermeiden.

Bei der Behandlung von Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie wird das Wirkungsmaximum nach ungefähr dreimonatiger Behandlung 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 nach 2 - 4 Behandlungswochen ein. Mit zunehmender Behandlungsdauer kann eine weitere Verbesserung eintreten. Da die Zwangsstörung eine chronische Krankheit ist, sollen die Patienten über einen ausreichend langen Zeitraum behandelt werden, um sicherzugehen, dass sie symptomfrei sind.

Absetzsymptome nach Beendigung einer Behandlung mit SSRIs

Ein plötzliches Absetzen ist zu vermeiden. Wenn die Behandlung mit Citalopram beendet wird, soll die Dosis über einen Zeitraum von mindestens 1-2 Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzerscheinungen zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Falls nach Dosisverringern oder Absetzen des Arzneimittels stark beeinträchtigende Absetzerscheinungen auftreten, soll erwogen werden, die zuletzt eingenommene Dosis erneut einzunehmen. Anschließend kann der Arzt die Dosisverringern fortsetzen, jedoch nunmehr in kleineren Schritten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- MAO-Hemmer (Monoaminoxidasehemmer), siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
In einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin-Syndrom.

Citalopram darf Patienten, die gleichzeitig Monoaminoxidasehemmer (MAOI) erhalten, einschließlich des selektiven MAO-B-Hemmers Selegilin, in täglichen Dosen, die 10 mg überschreiten, nicht gegeben werden. Eine Behandlung mit Citalopram darf erst 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers oder nach Einhaltung der nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers (RIMA), wie in der entsprechenden Fachinformation des RIMA vorgeschriebenen Zeit, begonnen 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 vererbtem langem QT Intervall Syndrom kontraindiziert.
- Die Kombination von Citalopram mit Arzneimitteln, die bekannterweise das QT Intervall verlängern, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Kombination mit Pimozid (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Citalopram soll in der kleinsten effektiven Dosis verordnet werden, um dem Risiko einer Überdosierung vorzubeugen.

Die Kombination von Citalopram und MAO-A-Hemmern wird im Allgemeinen aufgrund des Risikos für das Auftreten eines Serotonin-Syndroms nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Für Informationen zur gleichzeitigen Anwendung mit MAO-Hemmern siehe Abschnitte 4.3 und 4.5.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Antidepressiva sollen nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Suizidales Verhalten (Suizidversuche und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei Kindern und Jugendlichen beobachtet, die mit Antidepressiva behandelt wurden als die in der Vergleichsgruppe mit Placebo 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 Panikstörungen treten zu Beginn der Behandlung mit Antidepressiva verstärkt Angstsymptome auf. Diese paradoxe Reaktion lässt normalerweise im Laufe von zwei Wochen bei fortgesetzter Behandlung nach. Eine niedrige Anfangsdosis wird empfohlen, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines paradoxen anxiogenen Effektes zu vermindern (siehe Abschnitt 4.2).

Hyponatriämie:

Hyponatriämie, wahrscheinlich aufgrund des Syndroms inadäquater ADH-Sekretion (SIADH) wurde als seltene Nebenwirkung bei der Verwendung von SSRI berichtet und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Ältere weibliche Patienten 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 möglicherweise nicht während den ersten Wochen der Behandlung auftritt, sollen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die 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 Metaanalyse von Placebokontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo.

Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem jener Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, 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

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. Insulin und / oder orale Antidiabetika Dosierung müssen eventuell angepasst werden.

Serotonin-Syndrom

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

Serotonerge Arzneimittel

Citalopram soll nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln mit serotonergen Wirkungen wie Sumatriptan oder anderen Triptanen, Opiode (einschließlich Tramadol), Oxitriptan und Tryptophan verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Hämorrhagie

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

Elektrokrampftherapie

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

Hypericum perforatum (Johanniskraut)

Nebenwirkungen treten möglicherweise durch die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und *Hypericum perforatum*-enthaltende Phytotherapeutika häufiger auf. Daher sollen Citalopram und Johanniskrauthaltige-Präparate nicht gleichzeitig eingenommen werden (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 mit Citalopram traten unerwünschte Wirkungen nach Beendigung einer Behandlung bei 40 % der Patienten gegenüber 20 % bei Patienten, die Citalopram weiterhin einnahmen, auf.

Das Risiko von Absetzreaktionen kann von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich Dauer der Behandlung, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern, 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 - 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 Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit einem SSRI, Abschnitt 4.2).

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 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 rezenterem akutem Myokardinfarkt oder dekompensierter Herzinsuffizienz.

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

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

Niereninsuffizienz

Der Gebrauch von Citalopram bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) ist nicht empfehlenswert, da keine Information für den Gebrauch bei diesen Patienten verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisreduktion ist in Fällen einer Leberfunktionsstörung zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.2) und die Leberfunktion ist engmaschig zu überwachen.

Sexuelle Funktionsstörung

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

Dosistitration:

Zu Beginn der Behandlung können Insomnie und Agitiertheit auftreten. Eine Dosistitration kann sinnvoll sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Interaktionen

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

Kontraindizierte Kombinationen

MAO-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von 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 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, Rigidity, Tremor, Myoklonus, vegetative Instabilität mit schnellen Schwankungen der Vitalfunktionen, Änderungen im mentalen Status, Verwirrtheit, Reizbarkeit und extreme Agitiertheit bis hin zu Delir und Koma (siehe Abschnitt 4.3).

QT Intervall Verlängerung

Es wurden keine pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien über die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und anderen Arzneimitteln, die das QT Intervall verlängern, durchgeführt. Eine verstärkte Wirkung dieser Arzneimittel auf 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. Fentiazin Derivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, bestimmte Antibiotika (z. B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Anti-Malaria-Behandlung, vor allem Halofantrin), bestimmte Antihistaminika (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 QTc-Intervalls um ungefähr 10 msec. Aufgrund der bereits bei einer geringen Pimozid-Dosis beobachteten Wechselwirkung ist die gleichzeitige Gabe von Citalopram und Arzneimittel, die Pimozid enthalten, kontraindiziert.

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 diese Bedingungen das Risiko von malignen Arrhythmien erhöhen (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. Opiode (einschließlich Tramadol), Tryptophan, Oxitriptan, Sumatriptan und anderen Triptanen kann zu einer Verstärkung der 5-HT assoziierten Wirkungen führen.

Bis zum Vorliegen weiterer Daten ist die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und 5-HT Agonisten daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium und Tryptophan

Es wurden keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen in klinischen Studien, in denen Citalopram gleichzeitig mit Lithium gegeben wurde, gefunden.

Doch es gab Berichte über 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 dynamischen Wechselwirkungen zwischen SSRIs und Johanniskrautpräparaten (*Hypericum perforatum*) kommen, die zu einem Ansteigen der Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4). Pharmakokinetische Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.

Arzneimittel, die die Blutgerinnung beeinflussen

Vorsicht ist angebracht bei Patienten, die gleichzeitig mit Antikoagulantien, mit Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen – wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Acetylsalizylsäure, 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 (EKT)

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

Alkohol

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

Arzneimittel, die eine Senkung der Krampfschwelle bewirken

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

Neuroleptika

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

Pharmakokinetische Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen basierend auf der Plasmaproteinbindung dürften nicht zu erwarten sein. Citalopram ist ein schwacher Inhibitor des CYP2D6-Enzymsystems. Obwohl klinisch relevante medizinische Wechselwirkungen mit Citalopram ungewöhnlich sind, kann eine Interaktion nicht ausgeschlossen werden, wenn Citalopram gleichzeitig mit anderen Substanzen gegeben wird, die über das CYP2D6-Enzymsystem metabolisiert werden.

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-Hemmer) verändert die Pharmakokinetik von Citalopram nicht.

Eine pharmakokinetische Studie zur Wechselwirkung von Lithium und Citalopram zeigte keine Wechselwirkung (siehe auch oben).

Cimetidin

Cimetidin, ein bekannter Enzym-Inhibitor, bewirkt ein leichtes Ansteigen der mittleren Steady-State-Spiegel von Citalopram. Bei gleichzeitiger Gabe von Citalopram und Cimetidin ist Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Verabreichung von Escitalopram (dem aktiven Enantiomer von Citalopram) und 1-mal täglich 30 mg Omeprazol (ein CYP2C19-Inhibitor) führte zu einem mäßigen Anstieg der Escitalopram-Plasmakonzentration (um etwa 50 %). Daher ist bei gleichzeitiger Verwendung mit CYP2C19-Hemmern (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluconazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin 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).

Metoprolol

Escitalopram (das aktive Enantiomer von Citalopram) hemmt das Enzym CYP2D6. Vorsicht ist geboten, wenn Citalopram gemeinsam mit Arzneimitteln verabreicht wird, die hauptsächlich über dieses Enzym metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite haben. Das betrifft z.B. Flecainid, Propafenon und Metoprolol (bei der Therapie der Herzinsuffizienz) sowie verschiedene ZNS-wirksame Arzneimittel, die vorwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden (z.B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Antipsychotika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol). Es 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.

Lithium und Tryptophan

Eine pharmakokinetische Interaktionsstudie mit Lithium und Citalopram zeigte keine pharmakokinetischen Interaktionen. Es liegen jedoch Berichte über Wirkungsverstärkungen, mit Anstieg des serotonergen Effekts, bei gleichzeitiger Anwendung von SSRIs und Lithium oder Tryptophan vor, daher soll die gleichzeitige Anwendung von Citalopram mit diesen Arzneimitteln nur mit Vorsicht erfolgen. Es sind die routinemäßigen Serum-Lithiumkontrollen durchzuführen.

Effekte von Citalopram auf andere Arzneimittel

Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Interaktionsstudie zur gleichzeitigen Administration von Citalopram und Metoprolol (ein CYP2D6 Substrat) zeigte eine zweifache Erhöhung der Metoprololkonzentrationen, aber keinen statistisch signifikanten Anstieg des Effektes von Metoprolol auf den Blutdruck und den Herzrhythmus bei gesunden Freiwilligen.

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

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

Levomopromazin, Digoxin und Carbamazepin

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

Desipramin, Imipramin

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Commented [AM1]: Satz doppelt enthalten – oben genau ident, daher 1x gestrichen

Schwangerschaft

Veröffentlichte Daten von schwangeren Frauen (mehr als 2500 Beobachtungen) zeigen keine malformative feto-/neonatale Toxizität. Citalopram soll jedoch nicht während der Schwangerschaft außer bei zwingender Indikation und nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risikos verwendet werden.

Nach Gebrauch von SSRI am Ende der Schwangerschaft wurde über Fälle von Entzugserscheinungen bei Neugeborenen berichtet. Beim Einsatz von Citalopram in einem späten Stadium der Schwangerschaft (insbesondere im dritten Trimester) sollen Neugeborene sorgfältig überwacht werden. Das abrupte Absetzen während der Schwangerschaft soll vermieden werden.

Folgende Symptome können beim Neugeborenen nach Einsatz von SSRI/SNRI bei der Mutter in einem späten Stadium der Schwangerschaft auftreten: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, instabile Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Füttern, Erbrechen, Hypoglykämie, Muskeltonus (zu hoch oder zu niedrig), Hyperreflexie, Tremor, Nervosität, Reizbarkeit, Lethargie, ständiges Schreien, Schläfrigkeit und Schlafstörungen. Diese Symptome könnten entweder auf eine serotonerge Wirkung zurückzuführen oder Symptome nach Absetzen sein. In der Mehrzahl der Fälle beginnen die Komplikationen sofort oder bald (<24 Stunden) nach der Entbindung.

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

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

Stillzeit

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

Fertilität beim Mann

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 oder mäßigen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Psychoaktive Arzneimittel können die Fähigkeit, Entscheidungen zu treffen und auf Notfälle zu reagieren, vermindern. 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

Die bei Citalopram beobachteten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht und vorübergehend. Nebenwirkungen treten am häufigsten während der ersten ein bis zwei Wochen der Behandlung auf und lassen üblicherweise in der Folge nach.

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

Die Tabelle zeigt die Häufigkeit 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.

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

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Allergische Reaktionen
	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Selten	Inadäquate ADH Sekretion, überwiegend bei älteren Menschen (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Hyperprolaktinämie
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitverlust, Gewichtsverlust, Vermehrter Appetit, Gewichtszunahme, Appetitlosigkeit
	Selten	Hyponatriämie, überwiegend bei älteren Menschen (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Agitiertheit, Nervosität
	Häufig	Schlafstörungen, verringerte Libido, Ängstlichkeit, Verwirrtheit, abnormale Träume, weibliche

		Orgasmusstörungen, Amnesie, Apathie, Konzentrationsstörungen
	Gelegentlich	Euphorie, Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen, Manie, gesteigerte Libido
	Nicht bekannt	Panikattacken, nächtliches Zähneknirschen, Ruhelosigkeit, Suizidgedanken und suizidales Verhalten*
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Somnolenz, Insomnie, Tremor, Benommenheit, Nervosität, Unruhe, Kopfschmerzen, Schwindel
	Häufig	Parästhesien, Störungen der Aufmerksamkeit, Geschmacksstörungen, Amnesie, Migräne
	Gelegentlich	Synkope, Extrapyramidale Störungen, Krampfanfall
	Selten	Serotonin-Syndrom, Grand mal Krampfanfall, Dyskinesien
	Nicht bekannt	Bewegungsstörungen, psychomotorische Unruhe, Akathisie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Akkommodationsstörung
	Häufig	Sehstörungen
	Gelegentlich	Mydriasis (kann zu akutem Engwinkelglaukom führen), siehe Abschnitt 4.4
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Tinnitus
Herzkrankungen	Sehr häufig	Palpitationen
	Häufig	Tachykardie

	Gelegentlich	Bradykardie
	Sehr selten	Supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien
	Nicht bekannt	Im EKG QT verlängert: Ventrikuläre Arrhythmie inklusive Torsade de Pointes
Gefäßerkrankungen	Häufig	Orthostatische Hypotonie, Hypotonie
	Gelegentlich	Hypertonie
	Selten	Ekchymose und andere Formen von Hämorrhagie der Haut oder Blutungen der Schleimhäute
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums	Häufig	Gähnen, Rhinitis, Sinusitis
	Gelegentlich	Husten
	Nicht bekannt	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Trockener Mund, Übelkeit, Obstipation, Diarrhoe
	Häufig	Erbrechen, Flatulenz, Dyspepsie, Bauchschmerzen, vermehrter Speichelfluss
	Selten	gastrointestinale Blutungen (inklusive rektaler Blutungen)
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Erhöhte Leberenzymwerte
	Selten	Hepatitis
	Nicht bekannt	Abnormaler Leberfunktionstest

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Vermehrtes Schwitzen
	Häufig	Pruritus
	Gelegentlich	Urtikaria, Alopezie, Hautausschlag, Purpura, Photosensibilisierung
	Sehr selten	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie, Arthralgie
	Nicht bekannt	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Miktionsbeschwerden, Polyurie
	Gelegentlich	Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Impotenz, Ejakulationsstörungen, ausbleibende Ejakulation Frauen: Menorrhagie, Dysmenorrhoe
	Sehr selten	Galaktorrhö
	Nicht bekannt	Frauen: Metrorrhagie, postpartale Hämorrhagie ^s Männer: Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Fatigue
	Gelegentlich	Ödeme, Unwohlsein
	Selten	Fieber

Anzahl der Patienten: Citalopram/Placebo = 1346/545

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

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

QT Verlängerungen

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

Knochenbrüche

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

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit SSRI

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Toxizität

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

Symptome

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

Behandlung

Ein spezielles Antidot zu Citalopram ist nicht bekannt. Die Therapie muss symptomatisch und supportiv sein. Eventuell können eine Magenspülung sowie die Gabe von Aktivkohle und osmotisch wirksamer Abführmittel (zum Beispiel Natriumsulfate) unter Aspirationsschutz in Erwägung gezogen werden. Wenn das Bewusstsein gestört ist, 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 Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
ATC-Code: N06AB04

Wirkmechanismus

Citalopram ist ein sehr selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) mit keiner oder äußerst geringfügiger Wirkung auf die Noradrenalin (NA), Dopamin (DA) und Gammaaminobuttersäure (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. Dieses Fehlen der Wirkung auf die angeführten Rezeptoren erklärt das Nicht-Vorhandensein von Nebenwirkungen, wie z.B. Mundtrockenheit, Blasen- und Darmstörungen, verschwommenes Sehen, Sedierung, Kardiotoxizität und orthostatische Hypotension.

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

Citalopram ist ein bicyclisches Isobenzofuran-Derivat, das chemisch nicht mit trizyklischen, tetrazyklischen oder anderen verfügbaren Antidepressiva verwandt ist.

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.

Citalopram hat keinen wesentlichen Einfluss auf den Speichelfluss, die Herzparameter, Prolaktin- und Wachstumshormonspiegel.

In einer placebo-kontrollierten Doppel-Blind-EKG-Studie mit gesunden Probanden war die Veränderung des Ausgangswerts des QTc (Fridericia-Korrektur) 7,5 msec (90% CI 5,9-9,1) bei einer Tagesdosis von 20 mg und 16,7msec (90% 015,0 bis 18,4) bei einer Tagesdosis von 60 mg (siehe Abschnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Das Verteilungsvolumen (V_d) beträgt ungefähr 12 l/kg - 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. Unverändertes Citalopram ist der dominierende Bestandteil im Plasma.

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 (85%) über die Leber und der Rest über die Nieren ausgeschieden. 12% - 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 l/min - 0,08 l/min.

Linearität

Die Pharmakokinetik ist dosislinear. Steady state Plasmaspiegel werden nach 1 – 2 Wochen erreicht. Durchschnittliche Konzentrationen von 300 nmol/l (165 nmol/l – 405 nmol/l) werden bei einer Tagesdosis von 40 mg erreicht. Es gibt keinen klaren Zusammenhang zwischen dem Plasmaspiegel und dem therapeutischen Ansprechen oder Nebenwirkungen.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Bei alten Patienten wurden aufgrund einer reduzierten Metabolismus-Rate längere Halbwertszeiten und erniedrigte Clearance-Werte festgestellt.

Herabgesetzte Leberfunktion

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

Herabgesetzte 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

Bei Personen mit einer verminderten Aktivität des Enzyms CYP 2C19 wurden im Vergleich zu Personen mit einer hohen Aktivität zweimal so hohe Plasmakonzentrationen von S-Citalopram beobachtet. Bei Personen mit einer verminderten Aktivität des Enzyms CYP 2D6 wurde keine relevante Änderung der Plasmakonzentration festgestellt (siehe Abschnitt 4.5).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Citalopram hat eine niedrige akute und chronische Toxizität mit LD₅₀-Werten von 700 mg/kg - 1400 mg/kg nach oraler Gabe und 30 mg/kg – 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.

Tierexperimentelle Studien erbrachten keinen Hinweis auf ein mögliches mutagenes oder karzinogenes Potential von Citalopram.

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

Tablettenkern:

Mannitol (E421), mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose, Titandioxid E 171, Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 und 30 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Bliesterpackungen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Citalostad 10 mg Filmtabletten: 1-25315

Citalostad 20 mg Filmtabletten: 1-25317

Citalostad 40 mg Filmtabletten: 1-25316

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.03.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.05.2010

10. STAND DER INFORMATION

02.2024

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.
