

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Citalopram 1A Pharma 20 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 20 mg Citalopram entsprechend 24,99 mg Citalopramhydrobromid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 23 mg Lactose-Monohydrat und 6 mg Carboxymethylstärke-Natrium pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Weißer, längliche, bikonvexe Filmtablette mit Bruchkerbe auf einer Seite und Prägung C20.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Episoden einer Major-Depression
Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie

Citalopram 1A Pharma 20 mg – Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Behandlung von Episoden einer Major Depression

Citalopram ist in einer Einzeldosis von 20 mg (1 Filmtablette) pro Tag oral zu verabreichen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden.

Behandlung von Panikstörung

In der ersten Woche wird eine orale Dosis von 10 mg einmal 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.

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 Jahre

Nicht empfohlen, da keine ausreichenden klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Patienten mit herabgesetzter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichten oder mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für die Behandlung von Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance <20 ml/min) liegen keine Erfahrungen vor.

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 Dosistitration angebracht (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit verminderter CYP2C19-Metabolisierung

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sind einmal täglich unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

Behandlungsdauer

Die Wirkung tritt üblicherweise nach 1-2 Wochen (selten etwas später) ein. Die Behandlung mit Antidepressiva ist symptomatisch und wird deshalb entsprechend lang fortgesetzt, üblicherweise 6 Monate oder länger, um einen Rückfall zu verhindern. Bei Patienten mit einer wiederkehrenden (unipolaren) Depression muss die Erhaltungstherapie möglicherweise über einige Jahre fortgeführt werden, um das Auftreten neuer Episoden zu verhindern.

Bei Abbruch der Behandlung erfolgt ein allmähliches Ausschleichen des Arzneimittels über die Dauer einiger Wochen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Kombination mit MAO-Hemmern (Monoaminoxidase-Hemmer, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
In einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin-Syndrom.

Citalopram darf Patienten, die gleichzeitig Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI) erhalten, einschließlich des selektiven MAO-B-Hemmers Selegilin in täglichen Dosen, die 10 mg überschreiten, nicht gegeben werden. Eine Behandlung mit Citalopram 1A Pharma darf erst 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers begonnen werden. Nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers (RIMA), z.B. Moclobemid, muss die in der entsprechenden Fachinformation des RIMA vorgeschriebene Zeit eingehalten werden.

Eine Behandlung mit MAO-Hemmern darf erst 7 Tage nach dem Absetzen von Citalopram 1A Pharma begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

- Kombination mit Pimozid (siehe Abschnitt 4.5).

- 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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Antidepressiva sollen nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Suizidales Verhalten (Suizidversuche und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei Kindern und Jugendlichen beobachtet, die mit Antidepressiva behandelt wurden als die in der Vergleichsgruppe mit Placebo 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 Effekts 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 Therapie reversibel. Ältere Patienten (und hier vor allem Frauen) scheinen ein besonders hohes Risiko zu haben.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

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

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

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Citalopram 1A Pharma verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse einhergehen. Zusätzlich können diese Ereignisse zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten.

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

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Suizidgedanken oder –versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von 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, soll im speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden. Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

Akathisie/Psychomotorische Unruhe

Bei der Anwendung von SSRIs/SNRIs wurde über das Auftreten von Akathisie, die durch eine subjektiv unangenehme und belastende Ruhelosigkeit gekennzeichnet ist und oft mit einem Bewegungsdrang mit dem Unvermögen ruhig zu sitzen oder zu stehen einher geht, berichtet. Diese Symptome können sich am ehesten während der ersten Behandlungswochen entwickeln. Eine Dosiserhöhung kann sich bei solchen Patienten schädlich auswirken und ist daher zu vermeiden.

Manie

Citalopram 1A Pharma muss bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Bei manisch-depressiven Patienten kann ein Wechsel zur manischen Phase eintreten. Sollte der Patient in eine manische Phase geraten, muss Citalopram 1A Pharma abgesetzt werden.

Krampfanfälle

Krampfanfälle sind ein potentiell 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 1A Pharma soll nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln mit serotonergen Wirkungen wie Sumatriptan oder anderen Triptanen, Tramadol, Tryptophan und Oxitriptan 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). 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 Citalopram 1A Pharma und Elektrokrampftherapie liegen nur wenige klinische Erfahrungen vor, daher ist Vorsicht angebracht (siehe Abschnitt 4.5).

Reversible selektive MAO-A-Hemmer

Die Kombination von Citalopram mit MAO-A-Hemmern ist im Allgemeinen aufgrund des Risikos der Entstehung eines Serotonin-Syndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

Zur Information über gleichzeitige Anwendung mit nicht selektiven irreversiblen MAO-Hemmern siehe Abschnitt 4.5.

Hypericum perforatum (Johanniskraut)

Nebenwirkungen werden möglicherweise durch die gleichzeitige Anwendung von Citalopram 1A Pharma und Hypericum perforatum enthaltenden Phytotherapeutika verstärkt. Daher soll eine gleichzeitige Einnahme vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung mit Citalopram 1A Pharma häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). In einer klinischen Studie traten unerwünschte Ereignisse nach Beendigung einer Behandlung bei 40 % der mit Placebo weiterbehandelten Patienten gegenüber 20 % bei Patienten, die Citalopram weiterhin einnahmen auf.

Das Risiko von Absetzreaktionen kann von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich Dauer der Behandlung, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen, Schwitzen, Diarrhö, Herzklopfen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit, Verwirrtheit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein.

Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf, aber in sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen bei Patienten nach unbeabsichtigtem Auslassen einer Dosis berichtet. Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 2 Wochen ab. Bei einigen Personen können sie länger anhalten (2 - 3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen bei einer Beendigung der Behandlung mit Citalopram 1A Pharma die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten entsprechend den Bedürfnissen des Patienten schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Psychose

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

QT-Intervall-Verlängerung

Bei Citalopram 1A Pharma wurde eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls gefunden. Es wurden Fälle von QT-Intervall-Verlängerungen und ventrikulärer Arrhythmie inklusive Torsade de Pointes, während der Post-Marketing-Phase berichtet, vor allem bei weiblichen Patienten, Patienten mit Hypokaliämie oder mit vorbestehender QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

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

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für schwere Arrhythmien und sollten vor Behandlungsbeginn mit Citalopram 1A Pharma korrigiert werden.

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

Wenn während der Behandlung mit Citalopram 1A Pharma 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 sollte Citalopram bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder Glaukom in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

Lactose-Warnhinweis

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

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 Wechselwirkungen

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 reversiblen MAO-Hemmern Linezolid und Moclobemid berichtet und bei Patienten, die kürzlich eine SSRI-Therapie beendet haben und mit einem MAO-Hemmer begannen.

Es wurden einige Fälle mit Serotonin-Syndrom ähnlichen Symptomen bekannt. Zu Symptomen der Wechselwirkung mit einem MAO-Hemmer gehören: Hyperthermie, Rigidität, Tremor, Mykonus, vegetative Instabilität mit schnellen Schwankungen der Vitalfunktionen, Änderungen im mentalen Status, Verwirrtheit, Reizbarkeit und extreme Agitiertheit bis hin zu Delir und Koma (siehe Abschnitt 4.3).

QT-Intervall-Verlängerung

Es wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Studien über die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, durchgeführt. Eine verstärkte Wirkung dieser Arzneimittel auf Citalopram kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Citalopram mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Klasse IA und III Antiarrhythmika, Antipsychotika (z.B. Phenothiazinderivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, spezielle antimikrobielle Substanzen (Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Anti-Malaria-Behandlung – vor allem Halofantrin), spezielle Antihistamine (Astemizol, Mizolastin) etc. kontraindiziert.

Pimozid

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

Pimozid-Dosis beobachteten Wechselwirkung ist die gleichzeitige Gabe von Citalopram und Arzneimitteln, die Pimozid enthalten, kontraindiziert.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Selegilin (selektiver MAO-B-Hemmer)

Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Wechselwirkungsstudie mit gleichzeitiger Gabe von Citalopram (20 mg täglich) und Selegilin (10 mg täglich) (ein selektiver MAO-B-Hemmer) 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

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 erhöhte Wirksamkeit, wenn SSRIs mit Lithium oder Tryptophan gegeben wurden. Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram mit diesen Arzneimitteln sollte daher mit Vorsicht erfolgen. Eine routinemäßige Überwachung des Lithiumspiegels soll wie gewohnt fortgesetzt werden.

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

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.

Hämorrhagie (Arzneimittel, die die Blutgerinnung beeinflussen)

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

Elektrokrampftherapie

In bisherigen klinischen Studien konnte weder ein Risiko noch ein Nutzen einer Kombination von Elektrokrampftherapien (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 Hypokaliämie/Hypomagnesiämie induzieren

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

Arzneimittel, die eine Senkung der Krampfschwelle bewirken

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

Neuroleptika

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Biotransformation von Citalopram zu Demethylcitalopram erfolgt über das Cytochrom P450 System mit den Isoenzyme 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.

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Citalopram

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

Cimetidin

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

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-Plasmakonzentration (um etwa 50%). Bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP2C19-Inhibitoren (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin ist daher Vorsicht geboten. Auf Basis der Überwachung eventueller Nebenwirkungen während der gleichzeitigen Behandlung kann gegebenenfalls eine Reduktion der Exposition mit Citalopram erforderlich sein.

Einfluss von Citalopram auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Metoprolol

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

Die gleichzeitige Anwendung von Metoprolol führte zu einer Verdoppelung der Metoprolol-Plasmaspiegel, aber nicht zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Wirkung von Metoprolol auf Blutdruck oder Herzrhythmus.

Levomepromazin, Digoxin, Carbamazepin

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

Es wurden daher keine oder nur sehr geringe Veränderungen 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 sein Metabolit Carbamazepin-Epoxid und Triazolam) verabreicht wurde.

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

Desipramin, Imipramin

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Insbesondere bei Einsatz von Citalopram in einem späten Stadium der Schwangerschaft (im dritten Trimester) sollen Neugeborene sorgfältig überwacht werden. Das abrupte Absetzen während der Schwangerschaft soll vermieden werden.

Folgende Symptome können beim Neugeborenen nach Einsatz von SSRIs/SNRIs bei der Mutter in einem späten Stadium der Schwangerschaft auftreten: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, instabile Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Füttern, Erbrechen, Hypoglykämie, Muskelhypertonie, Muskelhypotonie, 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 (weniger als 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.

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 bei der Frau

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

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 beeinflussen. Patienten sollen über diese Effekte informiert und gewarnt werden, dass ihre Fähigkeit ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen beeinträchtigt werden könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Die unter der Therapie mit 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. Die Nebenwirkungen werden gemäß der MedDRA Terminologie wiedergegeben.

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

Die Tabelle zeigt die Häufigkeit der mit SSRIs und/oder Citalopram assoziierten Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ der Patienten entweder in doppelblind, placebo-kontrollierten 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 ($\geq 1/1000$, $> 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $> 1/1000$), sehr selten ($\geq 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems						Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen						Inadäquate ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitverlust, Gewichtsverlust	vermehrter Appetit, Gewichtszunahme	Hyponatriämie		Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen	Agitiertheit, verringerte Libido, Ängstlich	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen, Manie,			Panikattacken, nächtliches Zähneknirschen, Ruhelosigkeit, Suizidgedanken

		keit, Nervosität , Verwirrtheit, Abnormale Träume, weibliche Orgasmusstörungen, Konzentrationsstörungen, Apathie	Libidosteigerung			und suizidales Verhalten ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Insomnie, Benommenheit, Unruhe, Kopfschmerzen	Tremor, Parästhesien, Schwindel, Störungen der Aufmerksamkeit, Migräne, Amnesie	Synkope	Grand mal Krampfanfall, Dyskinesien, Geschmacksstörungen		Serotonin Syndrom, Akathisie, extrapyramidale Störungen, Krampfanfall, Bewegungsstörungen
Augenerkrankungen			Mydriasis (kann zu akutem Engwinkelglaukom führen, siehe Abschnitt 4.4)			Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths		Tinnitus				
Herzkrankungen	Palpitationen		Bradykardie, Tachykardie			Im EKG QT verlängert: ventrikuläre Arrhythmie inklusive Torsade de pointes ²
Gefäßkrankungen				Hämorrhagie		Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Gähnen, Rhinitis	Husten			Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointes	Trockener Mund, Übelkeit,	Obstipation, Diarrhö,				Gastrointestinale Blutungen (inklusive rektaler

tinaltrakts		Erbrechen, Flatulenz, Dyspepsie, Bauchschmerzen, vermehrter Speichelfluss				Blutungen)
Leber- und Gallenerkrankungen				Hepatitis		abnormer Leberfunktionstest
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	vermehrtes Schwitzen	Pruritus	Urtikaria, Alopezie, Hautausschlag, Purpura, Photosensibilisierung			Ekchymosen, Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie, Arthralgie				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Impotenz, Ejakulationsstörungen, ausbleibende Ejakulation	Frauen: Menorrhagie			Frauen: Metrorrhagie, Männer: Priapismus, Galaktorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Fatigue	Ödeme Unwohlsein	Fieber		

Anzahl Patienten: Citalopram / Placebo = 1346 / 545

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

2) 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 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 leicht bis mittelschwer und vergehen, jedoch können sie bei einigen Patienten auch schwerwiegend und/oder länger andauernd sein. Es wird daher empfohlen, wenn eine Behandlung mit Citalopram nicht mehr erforderlich ist, eine schrittweise langsame Dosisreduktion durchzuführen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

Toxizität

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

Behandlung

Ein spezielles Antidot zu Citalopram ist nicht bekannt. Die Therapie muss symptomatisch und supportiv sein.

Eventuell können eine Magenspülung sowie die Gabe von Aktivkohle und osmotisch wirksamer Abführmittel (zum Beispiel Natriumsulfate) unter Aspirationsschutz in Erwägung gezogen werden. Wenn das Bewusstsein gestört ist, sollte der Patient intubiert werden. EKG und Vitalparameter sind zu überwachen.

Bei Patienten mit Überdosierung und kongestiver Herzinsuffizienz/Bradyarrhythmien, bei Patienten die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern oder bei Patienten mit verändertem Metabolismus, z.B. Leberfunktionsstörungen, ist 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

Wirkungsweise:

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

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

Citalopram ist ein sehr selektiver Serotonin - Wiederaufnahmehemmer (SSRI) mit keiner oder äußerst geringfügiger Wirkung auf die Noradrenalin (NA), Dopamin (DA) und Gammaaminobuttersäure (GABA)-Wiederaufnahme.

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.

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

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

Die Hauptmetaboliten von Citalopram sind SSRI, ihre Potenz und Selektivität sind jedoch schwächer als bei Citalopram. Die Metaboliten tragen nicht zur antidepressiven Wirkung bei.

Citalopram beeinträchtigt die kognitive Funktion und die psychomotorische Leistung nicht und ist nicht oder nur minimal sedierend.

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 16,7 msec (90% CI 15,0-18,4) 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 – 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 deaminierten Propionsäurederivat, metabolisiert. Alle aktiven Metaboliten sind auch SSRIs, aber schwächer wirksam als die Muttersubstanz. Unverändertes Citalopram ist der dominierende Bestandteil im Plasma. Die Konzentration von Demethylcitalopram und Dimethylcitalopram beträgt üblicherweise 30-50 % bzw. 5-10 % der Citalopramkonzentration. Die Biotransformation von Citalopram zu Demethylcitalopram wird durch CYP2C19 (ca. 38 %), CYP3A4 (ca. 31 %) und CYP2D6 (ca. 31 %) vermittelt.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2}$) beträgt ungefähr $1\frac{1}{2}$ Tage und die systemische Plasmaclearance (Cl_s) ist ungefähr 0,3 bis 0,4 l/min. Citalopram wird hauptsächlich über die Leber und der Rest über die Nieren ausgeschieden. 12 – 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 - 0,08 l/min.

Linearität

Die Pharmakokinetik ist dosislinear. Steady state Plasmaspiegel werden in 1 – 2 Wochen erreicht. Durchschnittliche Konzentrationen von 300 nmol/l (165 – 405 nmol/l) werden bei einer Tagesdosis von 40 mg erreicht.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

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

Herabgesetzte Leberfunktion

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

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

Pharmakokinetische / pharmakodynamische Beziehung

Es gibt keine klare Beziehung zwischen Citalopram Plasmaspiegel und therapeutischem Ansprechen oder Nebenwirkungen. Die Metaboliten tragen nicht zur allgemeinen antidepressiven Wirkung bei.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie, Chronische Toxizität, Genotoxizität, Kanzerogenität

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

Reproduktionstoxizität

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

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.

Embryotoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Copovidon, Glycerol 85%, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Carboxymethylstärke-Natrium.

Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid E171, Talk.

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

Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium zu 14 und 30 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-24735

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.11.2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.07.2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.