



**HENNIG**

**Citalopram Hennig®**

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Citalopram Hennig® 10 mg Filmtabletten  
Citalopram Hennig® 20 mg Filmtabletten  
Citalopram Hennig® 40 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

1 Filmtablette Citalopram Hennig® 20 mg Filmtabletten enthält 24,98 mg Citalopramhydrobromid, entsprechend 20 mg Citalopram.

1 Filmtablette Citalopram Hennig® 40 mg Filmtabletten enthält 49,96 mg Citalopramhydrobromid, entsprechend 40 mg Citalopram.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

**Citalopram Hennig® 10 mg Filmtabletten**  
Runde, weiße Filmtabletten mit einem Durchmesser von 6 mm.

**Citalopram Hennig® 20 mg Filmtabletten**  
Runde, weiße Filmtabletten mit einer Bruchkerbe und einem Durchmesser von 8 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**Citalopram Hennig® 40 mg Filmtabletten**  
Runde, weiße Filmtabletten mit einer Bruchkerbe und einem Durchmesser von 10 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiet

Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

#### **Erwachsene**

Citalopram Hennig® sollte in einer Einzeldosis von 20 mg pro Tag eingenommen werden. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg Citalopram pro Tag erhöht werden.

#### **Ältere Patienten (über 65 Jahren)**

Bei älteren Patienten sollte die Dosis auf die Hälfte der empfohlenen Dosis gesenkt werden, z.B. 10–20 mg Citalopram pro Tag. Die empfohlene maximale Dosis für ältere Patienten beträgt 20 mg pro Tag.

#### **Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren**

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten nicht mit Citalopram Hennig® behandelt werden, siehe Abschnitt 4.4.

#### **Patienten mit besonderen Risiken** **Leberinsuffizienz**

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz wird eine Anfangsdosis von 10 mg pro Tag in den ersten beiden Behandlungswochen 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 geboten und die Dosis sollte besonders vorsichtig gesteigert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min) liegen keine Erfahrungen vor.

#### **Verringerte Verstoffwechselung über CYP2C19**

Für Patienten, von denen eine verringerte Verstoffwechselung über CYP2C19 bekannt ist, wird in den ersten zwei Wochen eine Anfangsdosis von 10 mg täglich empfohlen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### **Absetzsymptome bei Beendigung einer Behandlung mit SSRIs**

Ein plötzliches Absetzen sollte vermieden werden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Citalopram Hennig® sollte die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzerscheinungen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Falls nach Dosisverringern oder Absetzen des Arzneimittels stark beeinträchtigende Absetzerscheinungen auftreten, sollte erwogen werden, die zuletzt eingenommene Dosis erneut einzunehmen, um diese dann nach Anweisung des Arztes in nunmehr kleineren Schritten zu reduzieren.

#### Art der Anwendung

Citalopram Hennig® kann als Einzeldosis zu jeder Tageszeit und unabhängig von der Nahrungsaufnahme mit reichlich Flüssigkeit (z.B. ein Glas Wasser) verabreicht werden. Der antidepressive Effekt setzt normalerweise nach 2 bis 4 Wochen Behandlung ein. Die Therapie richtet sich nach der Symptomatik und muss über einen adäquaten Zeitraum, normalerweise für sechs Monate oder länger, durchgeführt werden, um einem eventuellen Rückfall vorzubeugen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Citalopram Hennig® darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- in Kombination mit MAO-Hemmern (Monoaminoxidase-Hemmern) oder innerhalb von zwei Wochen nach Beendigung einer Therapie mit irreversiblen MAO-Hemmern sowie mindestens einen Tag nach Absetzen von Moclobemid oder Selegilin
- Eine Behandlung mit MAO-Hemmern kann eine Woche nach Absetzen von Citalopram Hennig® begonnen werden.
- bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min) Hier liegen keine Erfahrungen vor.
- bei gleichzeitiger Behandlung mit Pimozid (siehe Abschnitt 4.5).
- in Kombination mit Linezolid, es sei denn, es liegen Möglichkeiten für eine engmaschige Überwachung und zur Kontrolle

des Blutdrucks vor (siehe auch Abschnitt 4.5).

Citalopram ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls oder angeborenem Long-QT-Syndrom.

Citalopram ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (siehe Abschnitt 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Citalopram Hennig® sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte auf Grund 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.

#### **Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung**

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Ver-



halten oder Suizidgedanken und ungewöhnlichen Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

#### **Akathisie/psychomotorische Unruhe**

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

#### **Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer**

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

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 intensive Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen 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 Hennig® die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe „Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung mit SSRIs“ im Abschnitt 4.2).

#### **Verlängerung des QT-Intervalls**

Es wurde gezeigt, dass Citalopram eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls verursachen kann. Seit der Markteinführung wurden Fälle von Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikulären Arrhythmien, einschließlich Torsade de Pointes, berichtet, und zwar überwiegend bei weiblichen Patienten, bei Patienten mit Hypokaliämie, vorbestehender QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (siehe Abschnitt 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit ausgeprägter Bradykardie oder bei Patienten mit kurz zurückliegendem akutem Myokardinfarkt oder dekompensierter Herzinsuffizienz.

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für maligne Arrhythmien und müssen korrigiert werden, bevor die Behandlung mit Citalopram begonnen wird.

Wenn Patienten mit klinisch stabilen Herzerkrankungen behandelt werden, sollte eine Überprüfung des EKGs in Erwägung gezogen werden, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

Wenn während der Behandlung mit Citalopram Anzeichen von Herzrhythmusstörungen auftreten, ist Citalopram abzusetzen und ein EKG durchzuführen.

#### **Citalopram Hennig® sollte nicht angewendet werden:**

- bei Patienten, die gleichzeitig mit serotonergen Wirkstoffen (z. B. Sumatriptan oder andere Triptane, Tramadol, Serotoninvorstufen wie Tryptophan, Oxitriptan) behandelt werden.

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (z. B. Citalopram) kam es selten zu verlängerter Blutungszeit und/oder hämorrhagischen Manifestationen (z. B. Ekchymosen, gynäkologische Hämorrhagien, gastrointestinale Blutungen und anderen Haut- oder Schleimhautblutungen). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit anamnestisch bekannten Blutungsanomalien und während der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen wie Antikoagulantien und Arzneimittel mit Wirkung auf die Thrombozytenfunktion (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika, Acetylsalicylsäure, Dipyridamol, atypische Antipsychotika, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva und Ticlopidin) (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Gabe von Citalopram und Johanniskrautpräparaten (*Hypericum perforatum*) ist wegen der erhöhten Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen zu vermeiden.

Erhöhte Spiegel eines Nebenmetaboliten des Citaloprams (Didemethylcitalopram) können theoretisch das QTc-Intervall bei prädisponierten Einzelpersonen, bei Patienten mit Verdacht auf ein angeborenes langes QT-Syndrom oder bei Patienten mit Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verlängern. Eine EKG-Überwachung von 2500 Patienten in klinischen Untersuchungen, darunter 277 Patienten mit vorbestehenden Herzproblemen, zeigten keine klinisch bedeutsamen Veränderungen. Dennoch kann eine EKG-Überwachung im Fall einer Überdosierung oder bei verändertem Metabolismus mit erhöhten Spitzenspiegeln, wie z. B. bei Einschränkung der Leberfunktion, ratsam sein.

#### **Vorsichtsmaßnahmen bei Risikopatienten**

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kann es zu einer starken Erhöhung des Citalopram-Serumspiegels kommen (Citalopram wird überwiegend über die Leber ausgeschieden). Daher ist die Dosis anzupassen und die Leberfunktion streng zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.2).

Hyponatriämie, möglicherweise verursacht durch eine inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH), ist als eine seltene unerwünschte Arzneimittelwirkung

bei der Therapie mit SSRI beschrieben worden. Speziell ältere Patienten scheinen dafür eine Risikogruppe zu sein.

So wie für andere Serotonin-Wiederaufnahmehemmer beschrieben, könnte auch Citalopram den Insulin- und Glukosestoffwechsel beeinflussen und bei diabetischen Patienten eine Anpassung der antidiabetischen Therapie erforderlich machen.

Citalopram Hennig® sollte bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten, die an einer manisch-depressiven Erkrankung leiden, kann es zum Auftreten manischer Phasen kommen. Sollte ein Patient unter der Therapie in eine manische Phase geraten, ist Citalopram Hennig® abzusetzen.

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

Bei Patienten, die mit SSRI behandelt worden sind, ist in seltenen Fällen über das Auftreten eines „Serotonin-Syndroms“ berichtet worden. Eine Kombination verschiedener Symptome, die möglicherweise Agitiertheit, Verwirrtheit, Tremor, Myoklonien und Hyperthermie beinhalten, kann auf die Entwicklung dieses Krankheitsbildes hinweisen.

Bei depressiven Patienten besteht im Rahmen der Erkrankung immer das Risiko eines Suizidversuches, bis es zu einer deutlichen klinischen Besserung gekommen ist. Suizidgefährdete Patienten sollten deshalb keinen Zugang zu großen Mengen von Medikamenten haben und wenn notwendig unter Dauerbeobachtung sein.

Es liegen zurzeit nur wenige klinische Erfahrungen zum gleichzeitigen Einsatz von Citalopram Hennig® und Elektrokrampftherapie vor, sodass hier Vorsicht geboten ist.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Kontraindizierte Kombinationen

##### MAO-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram Hennig® und irreversiblen MAO-Hemmern (Tranylcypromin) ebenso wie reversiblen selektiven MAO-A- (Moclobemid) und MAO-B-Hemmern (Selegilin) kann ein „Serotonin-Syndrom“ auslösen. Daher darf Citalopram Hennig® nicht in Kombination mit MAO-Hemmern (MAOI) oder innerhalb von zwei Wochen nach Beendigung einer Therapie mit irreversiblen MAO-Hemmern sowie nicht früher als einen Tag nach Absetzen von Moclobemid oder Selegilin gegeben werden. Eine Behandlung mit MAO-Hemmern kann eine Woche nach Absetzen von Citalopram Hennig® begonnen werden. Schwerwiegende und manchmal tödliche Reaktionen sind aufgetreten bei Patienten, die SSRIs zusammen mit Monoaminoxidase-Hemmern (auch Moclobemid, Linezolid oder Selegilin) erhalten haben.

##### Verlängerung des QT-Intervalls

Es wurden keine pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien zur Anwendung von Citalopram zusammen mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, durchgeführt. Ein additiver Effekt von Citalopram und diesen Arzneimitteln



**HENNIG**

**Citalopram Hennig®**

kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist die Gabe von Citalopram zusammen mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie z.B. Antiarrhythmika der Klasse IA und III, Antipsychotika (z.B. Phenothiazin-Derivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklischen Antidepressiva, bestimmten antimikrobiellen Wirkstoffen (z.B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Antimalaria-Mittel, insbesondere Halofantrin), bestimmten Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin) usw., kontraindiziert.

#### Pimozid

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 2 mg Pimozid an gesunde Probanden, die über 11 Tage mit 40 mg Citalopram pro Tag behandelt wurden, bewirkte nur einen geringen, ungefähr 10%igen Anstieg der AUC und der  $C_{max}$  von Pimozid (statistisch nicht signifikant). Trotz des geringen Anstieges der Pimozid-Plasmawerte war die Verlängerung des QTc-Intervalls nach gleichzeitiger Anwendung von Citalopram und Pimozid größer (im Durchschnitt 10 ms), als nach Anwendung einer alleinigen Einzeldosis von Pimozid (im Durchschnitt 2 ms). Da diese Wechselwirkung bereits nach Anwendung einer Einzeldosis von Pimozid beobachtet wurde, ist die gleichzeitige Behandlung mit Citalopram und Pimozid kontraindiziert.

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern

#### 5-HT-Agonisten

Die serotonerge Wirkung von Sumatriptan kann durch selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) verstärkt werden. Bis zum Vorliegen weiteren Datenmaterials wird die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und 5-HT-Agonisten, wie Sumatriptan oder anderen Triptanen, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Andere serotonerge Arzneimittel (z.B. Tryptophan, Oxitriptan)

Siehe Abschnitt 4.4

#### Arzneimittel, die eine QT-Verlängerung oder Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen

Bei der gleichzeitigen Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern oder eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen, ist Vorsicht geboten.

#### Arzneimittel, die die Krampfschwelle herabsetzen

SSRIs können die Krampfschwelle erniedrigen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel angewendet werden, die ebenfalls die Krampfschwelle erniedrigen können (wie z.B. Antidepressiva [Trizyklika, SSRIs], Neuroleptika [Phenothiazine, Thioxantone und Butyrophenone], Mefloquin, Bupropion und Tramadol).

#### Neuroleptika

Die Erfahrung mit Citalopram deutet auf keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen mit Neuroleptika hin. Dennoch kann, wie bei anderen SSRIs, eine pharmakodynamische Wechselwirkung nicht ausgeschlossen werden.

#### Cytochrom P450 (CYP) Isoenzyme

– Escitalopram (das aktive Enantiomer von Citalopram) ist ein Inhibitor von CYP2D6. Vorsicht ist geboten, wenn Citalopram zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die hauptsächlich durch dieses Enzym metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite besitzen wie z.B. Flecainid, Propafenon und Metoprolol (in der Indikation Herzinsuffizienz), oder einige ZNS aktive Arzneimittel, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden, wie z.B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Antipsychotika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol. Eine Anpassung der Dosis kann nötig werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Metoprolol führte zu einem zweifachen Anstieg der Plasmaspiegel von Metoprolol.

– Der Metabolismus von Escitalopram erfolgt hauptsächlich durch CYP2C19, CYP3A4 und CYP2D6 können ebenso zu der Metabolisierung beitragen, wenn auch in geringerem Umfang. Der Metabolismus des Hauptmetaboliten S-DCT (demethyliertes Escitalopram) scheint teilweise durch CYP2D6 katalysiert zu sein.

Cimetidin (ein potenter Inhibitor von CYP2D6, 3A4 und 1A2) verursachte einen moderaten Anstieg der durchschnittlichen Steady-State-Plasmaspiegel von Citalopram. Vorsicht ist geboten, wenn Citalopram gleichzeitig mit Cimetidin angewendet wird. Eine Dosis-Anpassung kann erforderlich sein.

Die gleichzeitige Anwendung von Escitalopram und 30 mg Omeprazol täglich (einem CYP2C19 Hemmer) führte zu einem mäßigen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Escitalopram (ca.50 %) Daher sollte die gleichzeitige Verabreichung von Citalopram mit CYP2C19-Hemmern (wie z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin mit Vorsicht erfolgen. Unter Berücksichtigung der auftretenden Nebenwirkungen während der gleichzeitigen Behandlung kann eine Verringerung der Dosis von Citalopram notwendig sein.

Eine pharmakokinetische Interaktionsstudie mit Lithium und Citalopram zeigte keine pharmakokinetische Interaktion. In klinischen Studien, in denen Citalopram und Lithium gemeinsam angewendet wurden, fanden sich auch keine pharmakodynamischen Interaktionen. Trotzdem kann eine pharmakodynamische Interaktion nicht gänzlich ausgeschlossen werden, da auch Lithium die serotonerge Neurotransmission steigert. Deshalb sollte die gleichzeitige Therapie mit diesen beiden Substanzen sorgfältig überwacht werden.

Pharmakokinetische Interaktionsstudien mit Levomepromazin (Prototyp der Phenothiazine) und Imipramin (Prototyp der trizyklischen Antidepressiva) zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionen.

Eine Interaktionsstudie mit Warfarin und Citalopram konnte zeigen, dass Citalopram wahrscheinlich keinerlei Einfluss auf Phar-

makokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin hat.

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie verursachte Citalopram keinerlei Veränderungen der Pharmakokinetik von Digoxin.

In einer Interaktionsstudie mit Citalopram und Carbamazepin (multiple dose) fand sich kein Anhalt für einen Effekt von Citalopram auf die Pharmakokinetik von Carbamazepin und dessen Metaboliten Carbamazepin-Epoxid.

Die gleichzeitige Gabe von Citalopram und Johanniskrautpräparaten (*Hypericum perforatum*) ist wegen der erhöhten Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen zu vermeiden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Citalopram und Antikoagulantien, die Thrombozytenfunktion beeinflussenden Arzneimitteln oder anderen Medikamenten, die das Blutungsrisiko erhöhen, ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Citalopram und Alkohol konnten weder pharmakodynamische noch pharmakokinetische Interaktionen gezeigt werden. Dennoch sollte auf die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und Alkohol verzichtet werden.

Es liegen zurzeit nur wenige klinische Erfahrungen zum gleichzeitigen Einsatz von Citalopram Hennig® und Elektrokrampftherapie vor.

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

### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Citalopram bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Citalopram die Spermienqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Fallberichte in Zusammenhang mit einigen SSRIs haben gezeigt, dass die Wirkung auf die Spermienqualität beim Menschen reversibel ist. Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.

Citalopram sollte in der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Notwendigkeit angewendet werden.

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko lag bei etwa 5 Fällen pro 1000 Neugeborenen. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1000 Neugeborenen auf.

Fälle von Absetzsymptomen bei Neugeborenen wurden nach der Verwendung von SSRI am Ende der Schwangerschaft beschrieben. Neugeborene sollten überwacht werden, wenn die Anwendung von Citalopram bei der Mutter bis in späte Stadien





der Schwangerschaft, vor allem im letzten Drittel, fortgesetzt wird. Ein plötzliches Absetzen sollte während der Schwangerschaft vermieden werden.

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

#### Stillzeit

Citalopram geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Die Vorteile des Stillens sollen die potenziellen Nebenwirkungen auf das Kind überwiegen.

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

Citalopram Hennig® hat keinen Einfluss auf intellektuelle und psychomotorische Fähigkeiten. Trotzdem muss generell im Einzelfall unter Psychopharmakamedikation mit einer möglichen Beeinträchtigung von Aufmerksamkeit und Konzentration gerechnet werden. Dies kann entweder Ausdruck der Erkrankung oder der Medikation oder einer Kombination von beidem sein. Daher ist bei der Teilnahme am Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen Vorsicht geboten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die während einer Behandlung mit Citalopram beobachtet werden, sind in der Regel leicht und vorübergehend. Sie bestehen vorwiegend zu Beginn der Behandlung und lassen gewöhnlich mit Besserung der depressiven Symptomatik nach.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

<b>sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>häufig</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>gelegentlich</b>	≥ 1/1000, < 1/100
<b>selten</b>	≥ 1/10.000, < 1/1000
<b>sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Blutungen (wie z. B. gynäkologische Blutungen, gastrointestinale Blutungen, Ekchymosen und andere Haut- und Schleimhautblutungen)

Sehr selten: Thrombozytopenie

#### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktionen

Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen

#### Endokrine Erkrankungen

Selten: Syndrom der inadäquaten Sekretion des Antidiuretischen Hormons (SIADH), besonders bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr selten: Erhöhung des Prolaktinspiegels

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Gewichtsabnahme oder -zunahme

Selten: Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4)

#### Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Somnolenz, Insomnie

Häufig: Agitiertheit, Nervosität, Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen, verändertes Träumen, Amnesie, Angst, Libidoabnahme, Appetitzunahme, Anorexie, Apathie, Verwirrtheit

Gelegentlich: Aggression, Depersonalisation, Halluzination, Manie, Euphorie

Selten: suizidale Gedanken/suizidalem Verhalten (Fälle von suizidale Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Citalopram oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden [siehe Abschnitt 4.4]).

Sehr selten: Panikattacken (diese Symptome können mit der Grunderkrankung zusammenhängen), nächtliches Zähneknirschen

#### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Tremor

Häufig: Schwindel, Migräne, Parästhesie

Gelegentlich: extrapyramidale Störungen, Krampfanfälle

Selten: Serotonin Syndrom, Grand mal Krampfanfälle, Dyskinesien, psychomotorische Unruhe/Akathisie (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr selten: Bewegungsstörungen

#### Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen

Gelegentlich: Mydriasis

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Tinnitus

#### Herzerkrankungen

Sehr häufig: Palpitation

Häufig: Tachykardie

Gelegentlich: Bradykardie

Sehr selten: supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien

Nicht bekannt: QT-Verlängerung\*, ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de Pointes

#### Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie, Hypotonie, Hypertonie

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Rhinitis, Sinusitis

Gelegentlich: Husten, Atemnot

Sehr selten: Nasenbluten

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Mundtrockenheit, Obstipation

Häufig: Diarrhoe, Erbrechen, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Flatulenz, erhöhter Speichelfluss

Sehr selten: Gastrointestinale Blutungen

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis

Sehr selten: Pankreatitis

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: vermehrtes Schwitzen

Häufig: Ausschlag, Pruritus

Gelegentlich: Purpura, Photosensibilität, Urtikaria, Haarausfall

Selten: Ekchymosen

Sehr selten: Angioödem

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Myalgie, Arthralgie

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Miktionsstörungen, Polyurie

Gelegentlich: Ödeme

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Ejakulationsstörungen, Orgasmusstörungen bei der Frau, Dysmenorrhoe, Impotenz

Gelegentlich: Menorrhagie

Sehr selten: Galaktorrhoe, Metrorrhagie, Priapismus

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Asthenie

Häufig: Müdigkeit, Gähnen, Geschmacksstörungen

Gelegentlich: Synkope, Unwohlsein

#### Untersuchungen

Gelegentlich: Anstieg der Leberenzyme

\* Seit der Markteinführung wurden Fälle von QT-Verlängerung und ventrikulären Arrhythmien, einschließlich Torsade de Pointes, berichtet, und zwar überwiegend bei weiblichen Patienten, bei Patienten mit Hypokaliämie, vorbestehender QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 und 5.1).

#### Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung

Das Absetzen von Citalopram führt – insbesondere wenn es abrupt erfolgt – häufig zu Absetzsymptomen, wie Schwindel, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien und Stromschlaggefühlen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensive Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diar-



**HENNIG**

**Citalopram Hennig®**

rhoe, Palpitationen, emotionaler Labilität, Reizbarkeit und Sehstörungen. Diese Symptome sind im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt und selbstlimitierend, bei einigen Patienten können sie jedoch auch schwerwiegend und/oder länger andauernd sein. Es wird daher geraten, die Dosis schrittweise zu verringern, wenn die Behandlung mit Citalopram nicht mehr erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) oder trizyklischen Antidepressiva (TCA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

#### 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Die vorliegenden Erfahrungen aus Fällen, in denen Citalopram Hennig® allein eingenommen wurde, sind hier zusammengefasst. Die folgenden Symptome oder Anzeichen wurden beschrieben: Benommenheit, Somnolenz, Bewusstlosigkeit, Krampfanfälle, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen, Zyanose, Tremor, Schwitzen, EKG-Veränderungen (verlängertes QT-Intervall), Koma, Hypotonie, Herzstillstand, Serotonin-Syndrom, Agitiertheit, Bradykardie, Schwindel, Schenkelblock, QRS-Verlängerung, Hypertonie, Mydriasis und Rhabdomyolyse. Über Todesfälle ist berichtet worden.

Es existiert kein spezifisches Antidot. Die supportive Therapie muss sich an der jeweiligen Symptomatik orientieren. Eine Magenspülung sollte so bald wie möglich durchgeführt werden. Die Patienten sollten unter ärztlicher Überwachung stehen.

Im Falle von Überdosierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz/Bradyarrhythmie, bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern, oder bei Patienten mit verändertem Stoffwechsel, z. B. Leberinsuffizienz, wird eine EKG-Überwachung empfohlen.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressivum  
ATC-Code: N06AB04

Citalopram ist ein potenter Wiederaufnahmehemmer von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin). Citalopram ist der selektivste

bisher beschriebene Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und hat keinen oder nur minimalen Effekt auf die Noradrenalin-(NA), Dopamin-(DA) und Gamma-Aminobuttersäure(GABA)-Aufnahme. Eine Langzeitbehandlung induziert keine Toleranzentwicklung.

Im Gegensatz zu vielen trizyklischen Antidepressiva und einigen SSRI hat Citalopram keine oder nur eine sehr niedrige Affinität zu einer Reihe von anderen Rezeptoren, darunter 5-HT 1A, 5-HT 2, DA D 1 und D 2 Rezeptoren sowie alpha 1-, alpha 2-,  $\beta$ -Adrenozeptoren und Histamin H 1-, Benzodiazepin- und Opioidrezeptoren und cholinerge Rezeptoren vom Muskarin-Typ. Das Fehlen dieser Rezeptoraffinitäten wurde in einer Reihe von in-vitro-Tests an isolierten Organen und durch in-vivo-Versuche nachgewiesen. Die fehlenden Effekte an diesen Rezeptorsystemen könnten erklären, warum Citalopram im Vergleich zu den trizyklischen Antidepressiva weniger der typischen Nebenwirkungen wie trockener Mund, Blasen- und Darmmobilitätsstörungen, verschwommenes Sehen, Kardiotoxizität und orthostatische Dysregulation verursacht.

Citalopram unterdrückt wie trizyklische Antidepressiva, andere SSRI und MAO-Hemmer den REM-Schlaf und verlängert die Tiefschlafphasen. Dies gilt als Indikator für eine antidepressive Wirkung.

Obwohl Citalopram an Opioidrezeptoren nicht bindet, wird die analgetische Wirkung üblicherweise verwendeter Opioidanalgetika verstärkt.

Die aktiven Metaboliten von Citalopram tragen nicht zum antidepressiven Gesamteffekt bei.

Kognitive und psychomotorische Fähigkeiten werden durch Citalopram nicht beeinträchtigt. Allein und auch in Kombination mit Alkohol hat Citalopram keine oder nur minimale sedierende Eigenschaften.

In einer doppelblinden, placebo-kontrollierten EKG-Studie an gesunden Probanden betrug die QTc-Änderung gegenüber dem Ausgangswert (Fridericia-Korrektur) 7,5 ms (90 %CI 5,9–9,1) bei einer Dosis von 20 mg/Tag und 16,7 ms (90 %CI 15,0–18,4) bei einer Dosis von 60 mg/Tag (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9).

In Studien mit Probanden hatte Citalopram keinen Einfluss auf die Serumspiegel von Wachstumshormonen.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Citalopram wird nach oraler Gabe unabhängig von der Nahrungsaufnahme nahezu vollständig resorbiert ( $t_{max}$  durchschnittlich 3 h), die orale Bioverfügbarkeit beträgt etwa 80 %.

Nach Resorption beträgt das Verteilungsvolumen etwa 12–17 l/kg.

Die Plasmaproteinbindung für Citalopram und seine Hauptmetaboliten liegt unter 80 %. Citalopram wird zum aktiven Demethylcitalopram, Didemethylcitalopram, Citalopram-N-Oxid und einem inaktiven desaminieren Propionsäurederivat verstoff-

wechselt. Die aktiven Metaboliten sind ebenfalls SSRI, aber schwächer wirksam als die Muttersubstanz.

Unverändertes Citalopram überwiegt im Plasma. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 1,5 Tage, die systemische Citalopram-Plasma-Clearance beträgt etwa 0,3–0,4 l/min, die orale Citalopram-Plasma-Clearance beträgt etwa 0,4 l/min.

Citalopram wird zu 85 % über die Leber und zu 15 % über die Nieren eliminiert. 12–23 % der Tagesdosis werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Die hepatische Clearance liegt bei etwa 0,3 l/min, die renale Clearance zwischen 0,05 und 0,08 l/min.

Die Pharmakokinetik ist linear, die Plasmaspiegel sind nach 1–2 Wochen im Gleichgewicht. Durchschnittliche Plasmakonzentrationen von 300 nmol/l (165–405 nmol/l) werden nach oraler Applikation von täglich 40 mg erreicht. Es besteht kein klarer Zusammenhang zwischen Plasmaspiegeln und therapeutischem Effekt oder Nebenwirkungen.

Bei älteren Patienten wurden längere Halbwertszeiten und verminderte Clearancewerte als Ausdruck eines insgesamt reduzierten Metabolismus beobachtet. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen waren bei älteren Patienten doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten, die mit derselben Dosis behandelt worden waren.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird Citalopram langsamer eliminiert, Halbwertszeit und Plasmaspiegel sind im Vergleich zu normaler Leberfunktion um den Faktor zwei erhöht.

Die geringfügig verlangsamte renale Elimination bei Patienten mit leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz hat keinen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Citalopram. Zur Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min) liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine Erfahrungen vor.

In-vivo-Untersuchungen haben zeigen können, dass für die Verstoffwechselung von Citalopram der Polymorphismus der Spartein/Debrisoquin-Oxidation und der Mephenytoin-Hydroxylierung klinisch ohne Bedeutung ist. Deshalb besteht keine Notwendigkeit für eine nach diesen Phänotypen individualisierte Dosierung.

#### Polymorphismus

Es wurde beobachtet, dass Personen mit eingeschränkter CYP2C19-Funktion (poor metabolisers) eine bis zu doppelt so hohe Plasmakonzentration von Citalopram aufweisen wie Personen mit diesbezüglich hoher Stoffwechselrate (extensive metabolisers). Bei Personen mit eingeschränkter CYP2D6-Funktion wurde keine signifikante Änderung der Plasmakonzentration festgestellt. Patienten mit verringerter Verstoffwechselung über CYP2C19 sollten zur Vorsicht mit einer Anfangsdosis von 10 mg täglich behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).



### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen die präklinischen Daten zur Sicherheit kein spezielles Risiko für den Menschen erkennen. In Studien zur chronischen Toxizität an der Ratte wurde Phospholipidose in verschiedenen Organen beobachtet.

Dieser für mehrere lipophile Amine bekannte Effekt war reversibel und nicht verbunden mit morphologischen und funktionellen Wirkungen. Die klinische Relevanz ist unklar. Embryotoxizitätsstudien an Ratten zeigten Skelettanomalien nach hohen maternal-toxischen Dosen. Diese Wirkungen waren möglicherweise eine Folge der pharmakologischen Wirkung oder ein indirekter Effekt der maternalen Toxizität. Peri- und postnatale Studien zeigten eine verminderte Überlebensrate der Nachkommen während der Stillzeit. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Citalopram zu einer Senkung des Fertilitätsindex und Trächtigkeitsindex führt, sowie zu einer Reduktion an Implantationen und zu abnormen Spermien. Bei diesen Studien wurden den Tieren Dosen verabreicht, die weit über die empfohlene Dosierung beim Menschen hinausgehen.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose, Macrogol (6000), Titan-dioxid (E 171).

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### 6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

PVC/PVDC/Al-Blisterspackungen mit  
20 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
100 Filmtabletten  
unverkäufliches Muster mit 10 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG  
Liebigstr. 1-2  
65439 Flörsheim am Main  
Telefon: (06145) 508-0

Telefax: (06145) 508-140  
www.hennig-am.de  
E-Mail: info@hennig-am.de

### 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Citalopram Hennig® 10 mg Filmtabletten*  
54076.00.00

*Citalopram Hennig® 20 mg Filmtabletten*  
54076.01.00

*Citalopram Hennig® 40 mg Filmtabletten*  
54076.02.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
25.02.2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
23.02.2010

### 10. STAND DER INFORMATION

07/2015

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt