

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Citalopram-ratiopharm® 30 mg Film-tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 30 mg Citalopram (als Hydrobromid).

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat 40,0 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, ovale, bikonvexe Filmtablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von Episoden einer Major Depression
- Behandlung von Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Citalopram sollte als orale Einzeldosis entweder morgens oder abends eingenommen werden. Die Filmtabletten können zu den Mahlzeiten oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, jedoch mit Flüssigkeit.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

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

Erwachsene

– *Behandlung von Episoden einer Major Depression*

Citalopram sollte in einer Einzeldosis von 20 mg pro Tag eingenommen werden. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden. Nach Beginn der Behandlung sollte eine antidepressive Wirkung erwartet werden. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis der Patient über 4–6 Monate symptomfrei geblieben ist.

– *Behandlung von Panikstörung*

Zur Vermeidung paradoxer Reaktionen (d. h. Panik, Angst) beträgt die empfohlene orale Einzeldosis 10 mg pro Tag in der ersten Anwendungswoche und kann dann auf 20 mg pro Tag erhöht werden. 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. Es kann bis zu 3 Monate dauern, bis die volle Wirksamkeit erreicht ist. Die Behandlung muss möglicherweise über mehrere Monate fortgesetzt werden. Es liegen keine ausreichenden Daten aus klinischen Studien zur Wirksamkeit vor, die 6 Monate überschreiten.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

– *Behandlung von Episoden einer Major Depression*

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

– *Behandlung von Panikstörung*

Die Anfangsdosis beträgt einmal täglich 10 mg. Die Dosis kann nach einer Woche auf 20 mg pro Tag erhöht werden. Die empfohlene maximale Dosis für ältere Patienten beträgt 20 mg pro Tag.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance kleiner 30 ml/min, siehe Abschnitt 5.2) ist Vorsicht geboten.

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).

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 pro Tag erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit SSRIs

Ein plötzliches Absetzen sollte vermieden werden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Citalopram sollte die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzerscheinungen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Falls nach 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.

Für die jeweiligen Dosierungen sollten geeignete Stärken verschrieben werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- MAO-(Monoaminoxidase-)Hemmer In einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin-Syndrom.
- Citalopram darf nicht Patienten gegeben werden, die gleichzeitig MAO-(Monoaminoxidase-)Hemmer erhalten, einschließlich Selegilin in einer Dosierung

von mehr als 10 mg pro Tag. Citalopram darf frühestens 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers gegeben werden. Nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers Typ A (RIMA) muss die in der entsprechenden Fachinformation des RIMA vorgeschriebene Zeit eingehalten werden. Eine Therapie mit MAO-Hemmern darf frühestens 7 Tage nach Absetzen von Citalopram begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5).

- Citalopram ist in Kombination mit Linezolid kontraindiziert, es sei denn, es liegen Möglichkeiten für eine engmaschige Überwachung und zur Kontrolle des Blutdrucks vor (siehe 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

Zur Behandlung von älteren Patienten und von Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, siehe Abschnitt 4.2.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Antidepressiva sollten nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

Paradoxe Angstsymptome

Bei Beginn der Behandlung erleben einzelne Patienten mit Panikstörung vermehrt Angstsymptome. Bei fortgesetzter Behandlung nimmt diese Reaktion üblicherweise innerhalb von 2 Wochen ab. Um das Risiko der Angst vergrößernden Wirkung zu reduzieren, wird eine niedrige Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Hyponatriämie

Während der Anwendung mit SSRIs wurden selten Fälle von Hyponatriämie berichtet, möglicherweise verursacht durch eine inadäquate Sekretion des Antidiuretischen Hormons (SIADH), die in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel war. Das Risiko für eine Hyponatriämie scheint bei älteren weiblichen Patienten höher zu sein.

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.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Citalopram verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

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

Akathisie/psychomotorische Unruhe

Die Anwendung von SSRIs/SNRI 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.

Manie

Bei Patienten, die an einer manisch-depressiven Erkrankung leiden, kann es zum Auftreten manischer Phasen kommen. Falls der Patient unter der Therapie in eine manische Phase gerät, sollte Citalopram abgesetzt werden.

Krampfanfälle

Krampfanfälle stellen ein potentielles Risiko bei der Behandlung mit einem Antidepressivum dar. Wenn bei einem Patient Krampfanfälle auftreten, ist Citalopram abzusetzen. Citalopram darf bei Patienten mit instabiler Epilepsie nicht angewendet werden. Eine Anwendung bei Patienten mit kontrollierter Epilepsie muss sorgfältig überwacht werden. Bei einem Anstieg der Anfallshäufigkeit muss Citalopram abgesetzt werden.

Diabetes

Bei Diabetikern kann eine SSRI-Behandlung den Blutzuckerspiegel beeinflussen. Die Dosierung von Insulin und/oder oralen Antidiabetika ist gegebenenfalls anzupassen.

Serotonin-Syndrom

Unter Behandlung mit SSRIs wurde in seltenen Fällen über ein Serotonin-Syndrom berichtet. Eine Kombination von Symptomen wie Agitiertheit, Tremor, Myoklonie und Hyperthermie kann den Beginn eines Serotonin-Syndroms anzeigen (siehe Abschnitt 4.5). In diesem Fall muss die Behandlung mit Citalopram sofort abgesetzt und eine symptomatische Behandlung begonnen werden.

Serotonerge Arzneimittel

Citalopram sollte nicht in Kombination mit anderen serotonerg wirkenden Arzneimitteln wie Sumatriptan oder anderen Triptanen, Tramadol, Oxitriptan und Tryptophan angewendet werden.

Hämorrhagien

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

EKT (Elektrokrampftherapie)

Zur Behandlung mit SSRIs bei gleichzeitiger Elektrokrampftherapie liegen nur wenige klinische Erfahrungen vor, daher ist Vorsicht geboten.

Johanniskraut

Nebenwirkungen können bei gleichzeitiger Anwendung von Citalopram und pflanzlichen Johanniskraut-haltigen (Hypericum perforatum) Arzneimitteln häufiger auftreten. Daher sollten Citalopram und Johanniskraut-haltige Arzneimittel nicht gleichzeitig eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

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). In einer klinischen Studie mit Citalopram zur Rezidivprophylaxe wurden unerwünschte Nebenwirkungen bei 40 % der Patienten, bei denen die Behandlung beendet wurde, ge-

genüber 20 % der Patienten, die weiterhin Citalopram erhielten, gesehen.

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, Durchfall, Palpitationen, 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 schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe „Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung mit SSRIs“ im Abschnitt 4.2).

Psychosen

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

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 Abschnitte 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.

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Um das Risiko einer Überdosierung einzuschränken, sollte Citalopram in der kleinsten wirksamen Menge verordnet werden.

Dosistrierung

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

Engwinkelglaukom

SSRIs einschließlich Citalopram können einen Einfluss auf die Pupillengröße haben, der in einer Mydriasis resultiert. Vor allem bei prädisponierten Patienten kann dieser mydriatische Effekt zur Verengung des Augenwinkels führen, wodurch der Augeninnendruck steigen und sich ein Engwinkelglaukom entwickeln kann. Daher ist bei Patienten mit einem Engwinkelglaukom oder einem Glaukom in der Vorgeschichte Vorsicht geboten.

Sonstige Bestandteile

Citalopram-ratiopharm® enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Aus pharmakodynamischer Sicht wurden Fälle eines Serotonin-Syndroms bei Kombination von Citalopram mit Moclobemid oder Bupropion berichtet.

Kontraindizierte Kombinationen

MAO-Hemmer

- Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und MAO-Hemmern kann zu schweren Nebenwirkungen, einschließlich des Serotonin-Syndroms führen (siehe Abschnitt 4.3).
- Fälle mit schwerwiegenden und manchmal tödlichen Reaktionen traten bei Patienten auf, die mit einem SSRI in Kombination mit einem MAO-Hemmer behandelt wurden, einschließlich des irreversiblen MAO-Hemmers Selegilin und der reversiblen MAO-Hemmer Linezolid und Moclobemid (selektiv für Typ A), sowie bei Patienten, die vor kurzem eine Behandlung mit einem SSRI beendet und eine Behandlung mit einem MAO-Hemmer begonnen hatten.
- In einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin-Syndrom. Symptome einer Wechselwirkung des Wirkstoffes mit MAO-Hemmern beinhalten: Tremor, Hyperthermie, Diaphorese, Rigidität, Myoklonien, Instabilität des vegetativen Nervensystems mit möglicherweise raschen Schwankungen der Vitalparameter, Veränderungen des mentalen Zustandes, wie Verwirrtheit, Reizbarkeit und extreme Agitiertheit. Dieser Zustand kann unbehandelt aufgrund von Rhabdomyolyse, zentraler Hyperthermie mit Multiorganversagen, Delirium und Koma tödlich enden (siehe Abschnitt 4.3).

Selegilin (selektiver MAO-B-Hemmer)

Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Interaktionsstudie mit gleichzeitiger Anwendung 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 Dosen über 10 mg täglich) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 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 i. v., Pentamidin, Antimalariamittel, insbesondere Halofantrin), bestimmten Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin) kontraindiziert.

Pimozid

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

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Serotonerge Arzneimittel

Lithium, Tryptophan

In klinischen Studien zeigten sich bei gleichzeitiger Gabe von Citalopram und Lithium keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen. Es gibt jedoch Berichte über verstärkte Wirkungen, wenn SSRIs in Kombination mit Lithium und Tryptophan gegeben werden. Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram mit diesen Wirkstoffen sollte deshalb mit Vorsicht erfolgen. Die routinemäßige Überwachung des Lithium-Spiegels sollte wie gewöhnlich fortgesetzt werden.

Die gleichzeitige Anwendung mit serotonergen Arzneimitteln (z. B. Tramadol, Sumatriptan) kann zu einer Verstärkung serotonerger Effekte führen.

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

Johanniskraut

Mögliche pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen SSRIs und dem pflanzlichen Arzneimittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) können zu vermehrten

Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4). Pharmakokinetische Wechselwirkungen wurden bisher nicht untersucht.

Hämorrhagien

Vorsicht ist angebracht bei Patienten, die gleichzeitig mit Antikoagulanzen, mit Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen – wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAIDs), Acetylsalicylsäure, Dipyridamol und Ticlopidin – oder mit anderen Arzneimitteln (z. B. atypische Neuroleptika), die das Risiko einer Blutung erhöhen können, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

EKT (Elektrokrampftherapie)

Es liegen zurzeit keine klinischen Studien vor, die das Risiko oder den Nutzen des gleichzeitigen Einsatzes von Elektrokrampftherapie (EKT) und Citalopram belegen (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Zwischen Citalopram und Alkohol konnten keine pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Interaktionen nachgewiesen werden. Jedoch wird von einer Kombination von Citalopram und Alkohol abgeraten.

Arzneimittel, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen

Bei der gleichzeitigen Anwendung von anderen Arzneimitteln, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen, ist Vorsicht geboten, da diese Zustände das Risiko für maligne Arrhythmien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die die Krampfschwelle erniedrigen

SSRIs können die Krampfschwelle erniedrigen. Es wird zur Vorsicht geraten, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel angewendet werden, die die Krampfschwelle erniedrigen können (z. B. Antidepressiva [SSRIs], Neuroleptika [Butyrophenone, Thioxantheine], Mefloquin, Bupropion und Tramadol).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Metabolisierung von Citalopram zu Demethylcitalopram erfolgt durch CYP2C19- (ca. 38 %), CYP3A4- (ca. 31 %) und CYP2D6- (ca. 31 %) Isoenzyme des Cytochrom P450 Systems.

Da Citalopram von mehr als einem Isoenzym des Cytochrom P450 Systems metabolisiert wird, vermag die Hemmung eines einzelnen Cytochrom P450 Isoenzyms durch andere Wirkstoffe aufgrund der Kompensation durch ein anderes Isoenzym die Citalopram-Clearance nicht nennenswert zu verringern. Deshalb ist bei gleichzeitiger Anwendung von Citalopram mit anderen Arzneimitteln in der klinischen Praxis die Wahrscheinlichkeit pharmakokinetischer Wechselwirkungen sehr gering.

Nahrung

Es gibt keine Berichte über eine Beeinflussung der Resorption und anderer pharmakokinetischer Eigenschaften von Citalopram durch Nahrung.

Die Wirkung von anderen Arzneistoffen auf die Pharmakokinetik von Citalopram

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (potenter CYP3A4-Inhibitor) änderte nicht die Pharmakokinetik von Citalopram.

Eine pharmakokinetische Wechselwirkungsstudie mit Lithium und Citalopram zeigte keine pharmakokinetische Wechselwirkung (siehe auch oben).

Cimetidin

Cimetidin, ein bekannter Enzyminhibitor, verursachte einen leichten Anstieg der durchschnittlichen Steady-State-Plasmaspiegel von Citalopram. Vorsicht ist deshalb geboten, wenn Citalopram gleichzeitig mit Cimetidin angewendet wird.

Eine gleichzeitige Anwendung von Escitalopram (das aktive Enantiomer von Citalopram) mit Omeprazol (einem CYP2C19-Inhibitor) in einer täglichen Einmaldosis von 30 mg, führte zu einem mäßigen Anstieg (ungefähr 50 %) der Plasmakonzentration von Escitalopram.

Daher sollte die gleichzeitige Anwendung mit CYP2C19-Inhibitoren (z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin mit Vorsicht erfolgen. Eine Dosis-Anpassung kann erforderlich sein.

Metoprolol

Es wird zur Vorsicht geraten, wenn Citalopram gleichzeitig mit Arzneimitteln, die hauptsächlich durch dieses Enzym metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite aufweisen z. B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol (angewendet bei Herzinsuffizienz) oder mit einigen auf das ZNS wirkenden Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden z. B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Neuroleptika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol angewendet wird. Eine Anpassung der Dosis kann gerechtfertigt sein. Die gleichzeitige Anwendung mit Metoprolol führte zu einem 2fachen Anstieg der Plasmaspiegel von Metoprolol, aber ohne statistisch signifikantem Anstieg der Wirkung von Metoprolol auf den Blutdruck oder den Herzrhythmus.

Die Wirkung von Citalopram auf die Pharmakokinetik von anderen Arzneistoffen

Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Interaktionsstudie mit gleichzeitiger Verabreichung von Citalopram und Metoprolol (ein CYP2D6-Substrat) zeigte eine Verdopplung der Metoprolol-Spiegel, aber ohne statistisch signifikantem Anstieg der Wirkung von Metoprolol auf den Blutdruck oder die Herzfrequenz bei Probanden.

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.

CYP Substrate, Levomepromazin, Digoxin
Es sind keine oder nur sehr kleine klinisch bedeutsame Veränderungen beobachtet worden, wenn Citalopram gemeinsam mit

CYP1A2-Substraten (Clozapin und Theophyllin), CYP2C9-Substraten (Warfarin), CYP2C19-Substraten (Imipramin und Mephenytoin), CYP2D6-Substraten (Sparteïn, Imipramin, Amitriptylin, Risperidon) und CYP3A4-Substraten (Warfarin, Carbamazepin (und seinem Metaboliten Carbamazepin-Epoxid) und Triazolam) verabreicht wurde.

Es wurde keine pharmakokinetische Interaktion zwischen Citalopram und Levomepromazin oder Digoxin beobachtet (was darauf hinweist, dass Citalopram weder P-Glykoprotein induziert noch hemmt).

Desipramin, Imipramin

In einer pharmakokinetischen Studie konnte keine gegenseitige Beeinflussung der Plasmaspiegel von Citalopram und Imipramin gezeigt werden, obwohl der Plasmaspiegel von Desipramin, des Hauptmetaboliten von Imipramin, erhöht war. Bei Kombination von Desipramin mit Citalopram wurde ein Anstieg der Desipramin-Konzentration im Plasma beobachtet. Eine Reduktion der Desipramin-Dosis könnte notwendig sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Publizierte Daten zu Schwangeren (mehr als 2.500 exponierte Schwangere) zeigen keine malformative fetal-/neonatale Toxizität. Jedoch sollte Citalopram nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn bei eindeutiger Notwendigkeit und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung. Wenn es in der Schwangerschaft eingenommen wird, sollte die Dosis reduziert, und das Arzneimittel wenn möglich in den letzten Wochen vor der Entbindung abgesetzt werden.

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

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 fünf Fällen pro 1.000 Schwangerschaften. In der Gesamtbevölkerung treten ein bis zwei Fälle von PPHN pro 1.000 Schwangerschaften auf.

Stillzeit

Citalopram geht in die Muttermilch über. Es wird davon ausgegangen, dass der gestillte Säugling ca. 5 % der auf das Gewicht bezogenen mütterlichen Tagesdosis (in mg/kg) aufnimmt. Keine oder nur geringfügige Auswirkungen wurden bei den Säuglingen beobachtet. Die vorliegenden Informationen sind jedoch unzureichend, um das Risiko für das Kind einschätzen zu können. Vorsicht ist geboten.

Männliche Fertilität

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.

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

Citalopram hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Psychoaktive Arzneimittel können das Urteilsvermögen und die Reaktionsfähigkeit in Notfallsituationen beeinträchtigen. Die Patienten sollten auf diese Wirkungen hingewiesen und vor einer Beeinträchtigung ihrer Verkehrstüchtigkeit und ihrer Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die unter Citalopram beobachteten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht und vorübergehend. Sie treten am häufigsten in den ersten ein oder zwei Behandlungswochen auf und klingen anschließend im Allgemeinen wieder ab. Die Nebenwirkungen werden gemäß der MedDRA-Konvention angegeben.

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

Die Tabelle auf Seite 5 zeigt die Häufigkeit der mit SSRIs und/oder Citalopram assoziierten Nebenwirkungen, die entweder bei $\geq 1\%$ der Patienten in Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien oder seit der Markteinführung beobachtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$;

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$;

Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$;

Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$;

Sehr selten: $< 1/10.000$;

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktion, Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Inadäquate ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Anorexie
	Gelegentlich	Gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme
	Selten	Hyponatriämie
	Nicht bekannt	Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlafstörungen
	Häufig	Agitiertheit, verringerte Libido, Ängstlichkeit, Nervosität, Verwirrtheit, anormale Träume, Apathie Frauen: Orgasmusstörungen
	Gelegentlich	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen, Manie, Euphorie
	Selten	Gesteigerte Libido
	Nicht bekannt	Panikattacken, Zähneknirschen, Ruhelosigkeit, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen
	Häufig	Tremor, Parästhesie, Schwindel, Aufmerksamkeitsstörungen, Migräne, Geschmacksverwirrung, Konzentrationsstörungen, Amnesie
	Gelegentlich	Synkope
	Selten	Grand-mal-Krampfanfall, Dyskinesien, Geschmacksstörungen, Serotonin-Syndrom
	Nicht bekannt	Krampfanfälle, extrapyramidale Störungen, Akathisie, Bewegungsstörungen
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Anormale Akkommodation
	Gelegentlich	Mydriasis
	Nicht bekannt	Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitation
	Gelegentlich	Bradykardie, Tachykardie
	Sehr selten	Supraventrikuläre Arrhythmien
	Nicht bekannt	Elektrokardiogramm: QT-Intervall verlängert, ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de Pointes
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hypotonie
	Selten	Hämorrhagien
	Nicht bekannt	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Gähnen, Sinusitis, Rhinitis
	Selten	Husten
	Nicht bekannt	Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Mundtrockenheit, Übelkeit
	Häufig	Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Flatulenz, erhöhte Salivation
	Nicht bekannt	Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen)
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Hepatitis
	Nicht bekannt	Ergebnisse von Leberfunktionstests anormal

Fortsetzung auf Seite 6

Knochenbrüche

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

Verlängerung des QT-Intervalls

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 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, Diarrhö, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und/oder länger andauern (siehe Abschnitt 4.4). Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Citalopram nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Toxizität

Umfassende klinische Daten zur Überdosierung von Citalopram liegen nur in begrenztem Umfang vor. Viele dieser Fälle beinhalten eine gleichzeitige Überdosierung mit anderen Arzneimitteln oder Alkohol. Die letale Dosis ist nicht bekannt. Es gibt Patienten, die eine Aufnahme von bis zu 2 g Citalopram überlebt haben. Die Wirkung wird potenziert, wenn gleichzeitig Alkohol eingenommen wird. Eine potenzielle Interaktion mit trizyklischen Antidepressiva und MAO-Hemmern ist nicht auszuschließen. Tödliche Fälle nach Überdosierung ausschließlich mit Citalopram sind berichtet

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Vermehrtes Schwitzen
	Häufig	Pruritus
	Gelegentlich	Urtikaria, Alopezie, Hautausschlag, Purpura, Photosensibilität
	Nicht bekannt	Ekchymosen, Angioödem
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen	Häufig	Myalgie, Arthralgie
	Gelegentlich	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Polyurie
	Gelegentlich	Harnretention
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	Häufig	Impotenz, Ejakulationsstörungen, ausblei- bende Ejakulation, Dysmenorrhö
	Gelegentlich	Frauen: Menorrhagie
	Nicht bekannt	Frauen: Metrorrhagie, Männer: Priapismus Galaktorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Ermüdung
	Gelegentlich	Ödeme
	Selten	Pyrexie, Malaise

¹ Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Citalopram oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

worden. Jedoch traten die meisten tödlichen Fälle unter Begleitmedikationen auf.

Symptome

Die folgenden Symptome wurden nach einer Überdosierung von Citalopram berichtet: Krampfanfälle, Tachykardie, Somnolenz, Verlängerung des QT-Intervalls, Koma, Erbrechen, Tremor, Hypotonie, Herzstillstand, Übelkeit, Serotonin-Syndrom, Agitiert- heit, Bradykardie, Schwindel, Schenkel- block, QRS-Verlängerung, Hypertonie, Mydriasis, Torsade de Pointes, Stupor, Schwitzen, Zyanose, Hyperventilation und Vorhof- und Kammerarrhythmien. Es kann zu einer Hyperpyrexie und Erhö- hung der Kreatinkinase im Serum kommen. Eine Rhabdomyolyse ist selten.

Vorgehensweise

Für Citalopram gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung sollte symptoma- tisch und unterstützend erfolgen. Aktivkohle, ein osmotisch wirksames Laxans (wie z. B. Natriumsulfat) und Magenspülung sollten in Betracht gezogen werden. Ist das Bewusst- sein eingeschränkt, sollte der Patient intu- biert werden. EKG und die Vitalfunktionen sollten überwacht werden. Die orale Gabe von Aktivkohle sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Erwach- sene oder Kinder mehr als 5 mg/kg Kör- pergewicht innerhalb von 1 Stunde zu sich genommen haben. Wiederholte oder länger anhaltende Krampf- anfälle werden mit der intravenösen Verab- reichung von Diazepam unter Kontrolle ge- bracht. Im Falle von Überdosierung bei Pa- tienten mit Herzinsuffizienz/Bradyarrhythmie, bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern, oder bei Patienten mit verändertem Stoff- wechsel, z.B. Leberinsuffizienz, wird eine EKG-Überwachung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN- SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selekti- ve Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
ATC-Code: N06AB04

Citalopram ist ein Antidepressivum mit po- tenter und selektiver Hemmung der Aufnah- me von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Seroto- nin).

Wirkungsmechanismus und pharmakody- namische Effekte

Während einer Langzeitbehandlung entwi- ckelt sich keine Toleranz im Hinblick auf die inhibitorische Wirkung von Citalopram auf die Aufnahme von 5-HT.

Die antidepressive Wirkung hängt wahr- scheinlich mit der spezifischen Hemmung der Serotonin-Aufnahme in die Nervenzellen des Gehirns zusammen.

Citalopram hat nahezu keine Auswirkung auf die neuronale Aufnahme von Noradrenalin, Dopamin und Gamma-Aminobuttersäure. Citalopram weist keine oder nur geringe Af- finität zu cholinergen, histaminergen und verschiedenen adrenergen, serotonergen und dopaminergen Rezeptoren auf.

Citalopram ist ein bizyklisches Isobenzofur- an-Derivat, das chemisch nicht mit trizykli- schen, tetrazyklischen oder anderen verfü- gbaren Antidepressiva verwandt ist. Die Hauptmetaboliten des Citalopram sind ebenfalls selektive Serotonin-Wiederaufnah- mehemmer, allerdings in geringerem Aus- maß. Die Metaboliten scheinen keinen Bei- trag zur allgemeinen antidepressiven Wir- kung zu leisten.

In einer doppelblinden, placebo-kontrolli- erten EKG-Studie an gesunden Proban- den 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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften des Wirk- stoffes

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Citalopram wird zu Demethylcitalopram, Didemethylcitalopram, Citalopram-N-Oxid und einem desaminierten Propionsäure- derivat verstoffwechselt. Das Propionsäure- derivat ist pharmakologisch inaktiv. Deme- thylcitalopram, Didemethylcitalopram und Citalopram-N-Oxid sind selektive Seroto- nin-Wiederaufnahmehemmer, wenn auch schwächer als die Muttersubstanz. Das hauptsächliche metabolisierende En- zym ist CYP2C19. Eine Beteiligung von CYP3A4 und CYP2D6 ist möglich.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 36 h (28–42 Stunden). Nach systemischer Gabe beträgt die Plasma-Clearance etwa 0,3–0,4 l/min, nach oraler Gabe etwa 0,4 l/min.

Citalopram wird vorwiegend hepatisch eli- miniert (85 %), teilweise aber auch renal (15 %). 12–23 % des zugeführten Citalo- pram werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die hepatische Clearance beträgt etwa 0,3 l/min, die renale etwa 0,05–0,08 l/min.

Steady-state-Konzentrationen werden nach 1–2 Wochen erreicht. Der Steady-state- Plasmaspiegel und die verabreichte Dosis verhalten sich zueinander linear. Bei einer Dosis von 40 mg pro Tag wird eine durch- schnittliche Plasmakonzentration von etwa 300 nmol/l erreicht. Es ist keine klare Bezie- hung zwischen den Citalopram-Plasmaspie- geln und der therapeutischen Wirkung oder den Nebenwirkungen erkennbar.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Bei älteren Patienten wurden aufgrund des verminderten Metabolismus längere Plas- mahalbwertszeiten und eine geringere Clea- rance beobachtet. Die Plasmakonzentration von Escitalopram ist bei älteren Patienten im Vergleich zu gesunden jungen Probanden ungefähr 50 % höher (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Die Elimination von Citalopram erfolgt bei Patienten mit Leberinsuffizienz langsamer. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Le- berfunktion ist die Plasmahalbwertszeit von Citalopram etwa doppelt so lang und die Steady-state-Plasmakonzentrationen dop- pelt so hoch.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz erfolgt die Elimination von

Citalopram langsamer und ohne größere Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Citalopram. Derzeit stehen keine Informationen zur Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.2).

Polymorphismus

Bei Personen mit einer verminderten Aktivität des Enzyms CYP2C19 wurden im Vergleich zu Personen mit einer hohen Aktivität zweimal so hohe Plasmakonzentrationen von Escitalopram beobachtet. Bei Personen mit einer verminderten Aktivität des Enzyms CYP2D6 wurde keine relevante Änderung der Plasmakonzentration festgestellt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen wurden, basierend auf den konventionellen pharmakologischen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität und Karzinogenität keine Hinweise für ein spezielles Risiko beim Menschen nachgewiesen. In Studien zur chronischen Toxizität an der Ratte wurde eine 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 infolge 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

Kern
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Maisstärke
Glycerol
Copovidon
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Filmüberzug
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Macrogolstearat 2000
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/PVDC/Aluminium

Packungen mit 20, 50 und 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

64641.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

12. Mai 2006

Datum der Verlängerung der Zulassung:

28. August 2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt