



1. BEZEICHNUNGEN DER ARZNEIMITTEL

Citalopram HEXAL® 10 mg Filmtabletten
 Citalopram HEXAL® 20 mg Filmtabletten
 Citalopram HEXAL® 30 mg Filmtabletten
 Citalopram HEXAL® 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Citalopram HEXAL 10 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 10 mg Citalopram (als Citalopramhydrobromid).

Citalopram HEXAL 20 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 20 mg Citalopram (als Citalopramhydrobromid).

Citalopram HEXAL 30 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 30 mg Citalopram (als Citalopramhydrobromid).

Citalopram HEXAL 40 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 40 mg Citalopram (als Citalopramhydrobromid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Citalopram HEXAL 10 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 11,5 mg Lactose-Monohydrat.

Citalopram HEXAL 20 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 23 mg Lactose-Monohydrat.

Citalopram HEXAL 30 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 34,5 mg Lactose-Monohydrat.

Citalopram HEXAL 40 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 46 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Citalopram HEXAL 10 mg Filmtabletten
 weiße, runde Filmtablette ohne Bruchrille

Citalopram HEXAL 20 mg Filmtabletten
 weiße, längliche, beidseitig gewölbte Filmtablette mit einseitiger Bruchrille und der Prägung C20

Citalopram HEXAL 30 mg Filmtabletten
 weiße, längliche, beidseitig gewölbte Filmtablette mit einseitiger Bruchrille und der Prägung C30

Citalopram HEXAL 40 mg Filmtabletten
 weiße, längliche, beidseitig gewölbte Filmtablette mit einseitiger Bruchrille und der Prägung C40

Citalopram HEXAL 20/- 30/- 40 mg Filmtabletten

Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Citalopram sollte als eine orale Einzeldosis entweder morgens oder abends eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen, jedoch mit Flüssigkeit.

Depressionen

Erwachsene:

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. Eine antidepressive Wirkung kann nicht vor Ablauf von mindestens zwei Wochen nach Behandlungsbeginn erwartet werden. Zur adäquaten Vorbeugung eines Rückfalls sollte die Behandlung so lange weitergeführt werden, bis der Patient 4-6 Monate beschwerdefrei bleibt.

Panikstörungen

Erwachsene:

Die empfohlene orale Einzeldosis beträgt 10 mg pro Tag in der ersten Anwendungswoche, bevor sie dann auf 20 mg pro Tag erhöht wird. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden. So sollen paradoxe Reaktionen vermieden werden (d. h. Panik, Angst) (siehe Abschnitt 4.4).

Die ersten therapeutischen Wirkungen erfolgen in der Regel nach 2-4 Wochen. Es kann bis zu 3 Monate dauern, bis die volle Wirksamkeit erreicht ist. Es kann erforderlich sein, die Behandlung einige Monate fortzuführen. Es liegen keine ausreichenden Daten aus klinischen Studien zur Wirksamkeit vor, die 6 Monate überschreiten.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

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.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

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

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). Diese Patienten müssen ärztlich überwacht werden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Citalopram bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance kleiner als 20 ml/min) wird nicht empfohlen, da für die Anwendung bei diesen Patienten keine Daten zur Verfügung stehen.

Verringerte Verstoffwechslung über CYP2C19

Für Patienten, von denen eine verringerte Verstoffwechslung über CYP2C19 bekannt ist, wird in den ersten zwei Behandlungswochen 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).

Für die jeweilige Dosierung sollten geeignete Stärken verschrieben werden.

Absetzsymptome bei Beendigung einer Behandlung mit Citalopram

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.

4.3 Gegenanzeigen

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

Citalopram ist kontraindiziert in Kombination mit Linezolid, sofern keine Einrichtungen zur engmaschigen Beobachtung und Blutdrucküberwachung vorhanden sind (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).

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 Selegilin pro Tag. Citalopram darf frühestens 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers gegeben werden.

Nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers (RIMA) muss die in der entsprechenden Fachinformation des RIMA vorgeschriebene Zeit eingehalten werden. Eine Therapie mit MAO-Hemmern darf frühestens 7 Tage nach Absetzen von Citalopram begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Behandlung von älteren Patienten, Patienten mit reduzierter Nieren- und Leberfunktion und Patienten mit verringerter Verstoffwechslung über CYP2C19 (poor metabolizer) 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

Einige Patienten mit Panikstörungen können zu Beginn der Behandlung mit Antidepressiva mit verstärkten Angstsymptomen

reagieren. Diese paradoxe Reaktion lässt in der Regel in den ersten zwei Behandlungswochen nach Behandlungsbeginn nach. Zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit dieser paradoxen Angstsymptome wird eine niedrige Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Hyponatriämie

Während der Behandlung 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 insbesondere 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/SNRIs wurde mit der Entwicklung von Akathisien in Verbindung gebracht, die charakterisiert sind, durch eine subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und Notwendigkeit sich zu bewegen, oft zusammen mit der 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. Sollte ein Patient unter der Therapie in eine manische Phase geraten, ist Citalopram abzusetzen.

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit SSRI

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8). In einer Studie mit Citalopram zur Rezidiv-Prophylaxe wurde nach dem Absetzen der Behandlung bei 40 % der Patienten Nebenwirkungen beobachtet; bei Patienten, die weiterhin mit Citalopram behandelt wurden, bei 20 % der Patienten.

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, Diarrhö, Herzklopfen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein.

Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung



auf, aber in sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen bei Patienten nach unbeabsichtigtem Auslassen einer Dosis berichtet.

Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von zwei Wochen ab. Bei einigen Personen können sie länger anhalten (2-3 Monate oder länger).

Es wird daher empfohlen, bei einer Beendigung der Behandlung mit Citalopram die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe „Absetzsymptome bei Beendigung einer Behandlung mit Citalopram“ im Abschnitt 4.2).

Diabetes

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

Krampfanfälle

Krampfanfälle stellen ein potenzielles Risiko bei der Behandlung mit einem Antidepressivum dar. Citalopram sollte bei Patienten, bei denen Krampfanfälle auftreten, abgesetzt werden und bei Patienten mit instabiler Epilepsie sollte die Anwendung vermieden werden. Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollten sorgfältig überwacht werden. Wenn ein Anstieg der Anfallshäufigkeit beobachtet wird, sollte Citalopram abgesetzt werden.

Elektrokrampftherapie (EKT)

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

Hämorrhagien

Im Zusammenhang mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) wurde über eine verlängerte Blutungszeit und/oder abnorme Blutungen wie Ekchymosen, gynäkologische Hämorrhagien, gastrointestinale Blutungen und andere Haut- oder Schleimhautblutungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit SSRIs behandelt werden, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von Wirkstoffen, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen oder das Blutungsrisiko erhöhen, sowie bei Patienten mit Blutungsanomalien in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5).

Serotonin-Syndrom

In seltenen Fällen trat unter Behandlung mit SSRIs ein Serotonin-Syndrom auf. Eine Kombination von Symptomen wie Agitation, Tremor, Myoklonie und Hyperthermie kann den Beginn eines Serotonin-Syndroms anzeigen. In diesem Fall muss

die Behandlung mit Citalopram sofort abgebrochen und eine symptomatische Therapie begonnen werden.

Serotonerge Arzneimittel

Citalopram darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie Sumatriptan oder anderen Triptanen, Tramadol, Oxitriptan oder Tryptophan angewendet werden.

Psychose

Bei der Behandlung psychotischer Patienten mit depressiven Episoden können sich die psychotischen Symptome verstärken.

Johanniskraut

Bei gleichzeitiger Anwendung von Citalopram und Phytotherapeutika, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können Nebenwirkungen möglicherweise häufiger auftreten. Daher sollten Citalopram und Johanniskraut-haltige Arzneimittel nicht gleichzeitig eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

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.

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, wenn Citalopram angewendet wird.

Lactose

Citalopram HEXAL enthält Lactose-Monohydrat.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Citalopram HEXAL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Pharmakodynamische Interaktionen

Aus pharmakodynamischer Sicht wurden Fälle eines Serotonin-Syndroms bei Kombination von Citalopram mit Moclobemid oder Buspiron 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-(Monoaminoxidase-) Hemmer behandelt wurden, einschließlich dem irreversiblen MAO-Hemmer Selegilin und der reversiblen MAO-Hemmer Linezolid (nicht-selektiv) und Moclobemid, sowie bei Patienten, die vor Kurzem eine Therapie mit einem SSRI beendet und eine Therapie mit einem MAO-Hemmer begonnen hatten. In einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin-Syndrom. Symptome einer Wechselwirkung des Wirkstoffes mit MAO-Hemmern beinhalten: Agitiertheit, Tremor, Myoklonien und Hyperthermie.

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 IV, Pentamidin, Antimalaria-Mittel, insbesondere Halofantrin), bestimmten Antihistaminika



(Astemizol, Mizolastin usw.), kontraindiziert.

Pimozid

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

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

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).

Lithium und Tryptophan

Citalopram zeigte in klinischen Studien bei gleichzeitiger Gabe keine pharmakodynamische Wechselwirkung mit Lithium. Es gibt jedoch Berichte über verstärkte Wirkungen, wenn SSRI in Kombination mit Lithium oder 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.

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung mit serotonergen Arzneimitteln (z. B. Tramadol, Sumatriptan) kann zu einer Erhöhung der serotonergen Wirkung 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 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 (NSAR), Acetylsalicylsäure, Dipyridamol und Ticlopidin - oder mit anderen Arzneimitteln (z. B. atypische Antipsychotika), die das Risiko einer Blutung erhöhen, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Elektrokrampftherapie (EKT)

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

Alkohol

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

Arzneimittel, die Hypokaliämie/Hypomagnesiämie induzieren

Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Gabe Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachender Arzneimittel angebracht, da diese Zustände das Risiko für maligne Arrhythmien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die die Krampfschwelle herabsetzen

SSRIs können die Krampfschwelle herabsetzen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls die Krampfschwelle herabsetzen können (z. B. Antidepressiva [SSRIs], Neuroleptika [Butyrophenone, Thioxanthene], Mefloquin, Bupropion und Tramadol), ist Vorsicht geboten.

Pharmakokinetische Interaktionen

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, ist die Hemmung seiner Biotransformation weniger wahrscheinlich, da die Hemmung eines Enzyms durch ein anderes kompensiert werden kann. Daher ist in der klinischen Praxis die Wahrscheinlichkeit für eine pharmakokinetische Wechselwirkung bei gemeinsamer Verabreichung von Citalopram mit anderen Arzneimitteln sehr gering.

Nahrung

Eine Beeinflussung der Resorption und sonstiger pharmakokinetischer Eigen-

schaften von Citalopram durch Nahrung wurde nicht berichtet.

Wirkung anderer Arzneimittel 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 aber auch unter „Lithium und Tryptophan“).

Cimetidin

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.

Omeprazol und andere CYP2C19-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Escitalopram (dem aktiven Enantiomer des Citaloprams) und 30 mg Omeprazol täglich (einem CYP2C19-Hemmer) führte zu einem mäßigen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Escitalopram (ca. 50 %).

Daher sollte die gleichzeitige Verabreichung mit CYP2C19-Hemmern (wie z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) mit Vorsicht erfolgen. Unter Berücksichtigung der auftretenden Nebenwirkungen während der gleichzeitigen Behandlung kann eine Verringerung der Dosis von Citalopram notwendig sein.

Wirkung von Citalopram auf andere Arzneimittel

Metoprolol

Es wird zur Vorsicht geraten, wenn Citalopram gleichzeitig mit Arzneimitteln, die hauptsächlich durch dieses Enzym metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite aufweisen (z. B. Flecainid, Propafenon und Metoprolol [bei Herzinsuffizienz]) oder mit einigen auf das ZNS wirkenden Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden (z. B. Antidepressiva wie z. B. Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Neuroleptika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol), angewendet wird. Eine Anpassung der Dosis kann gerechtfertigt sein. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Citalopram und Metoprolol zeigte sich eine Verdoppelung der Metoprolol-Spiegel aber ohne statistisch signifikanten Anstieg



der Wirkung von Metoprolol auf Blutdruck oder Herzrhythmus.

Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Interaktionsstudie mit gleichzeitiger Verabreichung von Citalopram und Metoprolol (ein CYP2D6 Substrat) zeigte eine Verdoppelung der Metoprolol-Spiegel aber ohne statistisch signifikanten Anstieg der Wirkung von Metoprolol auf Blutdruck oder Herzfrequenz bei gesunden Probanden. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Metoprolol und Citalopram. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

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 SSRI, die als signifikante Inhibitoren bekannt sind.

Levomepromazin, Digoxin, Carbamazepin
Daher 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 P-Glycoprotein weder induziert noch hemmt).

Desipramin, Imipramin
In einer pharmakokinetischen Studie ergab sich weder eine Wirkung auf die Citalopram noch auf die Imipramin-Spiegel, obwohl der Spiegel von Desipramin, dem Hauptmetaboliten von Imipramin, erhöht war. Bei Kombination von Desipramin mit Citalopram wurde ein Anstieg der Desipramin-Plasmakonzentration beobachtet. Eine Reduktion der Desipramin-Dosis kann erforderlich sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Publizierte Daten von exponierten Schwangeren (mehr als 2500) lassen nicht auf eine Missbildungen bedingende embryonale oder fetale/neonatale Toxizität schließen. Jedoch sollte Citalopram nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn bei eindeutiger Notwendigkeit und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung.

Neugeborene sollten überwacht werden, wenn die Anwendung von Citalopram bei der Mutter bis in die Spätphase der Schwangerschaft, vor allem im letzten Drittel, andauert. Ein plötzliches Absetzen sollte während der Schwangerschaft vermieden werden.

Folgende Symptome können bei Neugeborenen nach der maternalen Anwendung von SSRI/SNRI während der Spätphase der Schwangerschaft auftreten: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, instabile Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Trinken, Erbrechen, Hypoglykämie, Muskelhypertonie, Muskelhypotonie, Hyperreflexie, Tremor, nervöses Zittern, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Schreien, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome könnten entweder durch serotonerge Effekte oder Absetzsymptome verursacht sein. In den meisten Fällen beginnen die Komplikationen sofort oder sehr bald nach der Geburt (< 24 Stunden).

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 Schwangerschaften. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1000 Schwangerschaften auf.

Stillzeit

Citalopram geht in die Muttermilch über. Es wird angenommen, 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.

Fertilität des Mannes

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Citalopram die Spermienqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Fallberichte in Zusammenhang mit einigen SSRI 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 geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Psychoaktive Arzneimittel können die Urteils- und die Reaktionsfähigkeit in Notfallsituationen einschränken. 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 der Therapie mit Citalopram beobachteten Nebenwirkungen sind in der Regel 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 MedDRA-Konvention angegeben.

Für die folgenden Nebenwirkungen wurde eine Abhängigkeit von der Dosierung festgestellt: vermehrtes Schwitzen, Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Diarrhö, Übelkeit und Müdigkeit.

Nebenwirkungen, die für SSRI bekannt sind und/oder, entweder aus doppelblinden placebokontrollierten klinischen Studien bei ≥1 % der Patienten oder nach der Markteinführung, auch für Citalopram berichtet wurden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

siehe Tabelle

QT-Intervall Verlängerung

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).

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 (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.



Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen
	Sehr selten	anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Selten	inadäquate ADH-Sekretion (Schwartz-Bartter Syndrom/SIADH)
	Nicht bekannt	inadäquate ADH-Sekretion
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Häufig	verminderter Appetit, Gewichtsverlust, gesteigerter Appetit
	Gelegentlich	Gewichtszunahme, Anorexie
	Selten	Hyponatriämie
	Nicht bekannt	Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Agitiertheit, Nervosität
	Häufig	verringerte Libido, Orgasmusstörungen (bei der Frau), Ängstlichkeit, Verwirrtheit, Apathie, Konzentrationsstörungen, anormale Träume, Gedächtnisverlust
	Gelegentlich	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen, Manie, Euphorie, gesteigerte Libido
	Nicht bekannt	Panikattacken, nächtliches Zähneknirschen, Ruhelosigkeit, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Teilnahmslosigkeit (Drang zu Schlafen), Schlaflosigkeit, Tremor, Schwindel, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit
	Häufig	Parästhesien, Schlafstörungen, Migräne, Geschmacksstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen
	Gelegentlich	Ohnmacht, Krampfanfälle, EPS-Störungen, Synkope
	Selten	Krampfanfälle (Grand mal Krampfanfall), Dyskinesien, psychomotorische Unruhe/Akathisie (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Serotonin-Syndrom, Bewegungsstörungen, Krampfanfälle
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Akkommodationsstörungen
	Häufig	Sehstörungen
	Gelegentlich	Mydriasis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Tinnitus
Herzkrankungen	Sehr häufig	Palpitation
	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Bradykardie
	Nicht bekannt	ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de Pointes, QT-Verlängerung im EKG
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hypotonie, orthostatische Hypotonie
	Selten	Hämorrhagie
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums	Häufig	Gähnen, Rhinitis, Sinusitis
	Gelegentlich	Husten
	Nicht bekannt	Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Mundtrockenheit, Übelkeit, Obstipation
	Häufig	Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Flatulenz, verstärkter Speichelfluss
	Nicht bekannt	Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen)
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Hepatitis
	Nicht bekannt	Ergebnisse von Leberfunktionstests anormal
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellge- webes	Sehr häufig	vermehrtes Schwitzen
	Häufig	Juckreiz, Ausschlag
	Gelegentlich	Urtikaria, Alopezie, Purpura, Photosensibilität
	Sehr selten	Angioödem
	Nicht bekannt	Ekchymosen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Polyurie, Miktionsstörungen
	Gelegentlich	Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Impotenz, Ejakulationsstörungen, ausbleibende Ejakulation, Dysmenorrhö
	Gelegentlich	Frauen: Menorrhagie
	Sehr selten	Galaktorrhö
	Nicht bekannt	Frauen: Metrorrhagia Männer: Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Ver- abreichungsort	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Müdigkeit, Fieber
	Gelegentlich	Ödeme, gestörtes Allgemeinbefinden

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. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).



Absetzreaktionen bei Beendigung der 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, Herzklopfen, 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 länger andauern.

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 und viele dieser Fälle beinhalten gleichzeitige Überdosierungen von anderen Arzneimitteln oder Alkohol. Von Überdosierungen ausschließlich mit Citalopram mit tödlichem Ausgang wurde berichtet, jedoch ging die Mehrzahl der Fälle mit Überdosierungen von Begleitmedikation einher.

Symptome

Die folgenden Symptome wurden nach einer Überdosierung von Citalopram berichtet: Krampfanfälle, Tachykardie, Somnolenz, QT-Intervall-Verlängerung, Koma, Erbrechen, Tremor, Hypotonie, Herzstillstand, Übelkeit, Serotonin-Syndrom, Agitiertheit, Bradykardie, Schwindel, Schenkelblock, QRS-Verlängerung, Hypertonie, Mydriasis, Torsade de pointes, Stupor, Schwitzen,

Zyanose, Hyperventilation und Vorhof- und Kammerarrhythmien.

Maßnahmen

Für Citalopram gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen. Aktivkohle, ein osmotisch wirksames Laxans (wie z. B. Natriumsulfat) und Magenspülungen sollten in Betracht gezogen werden. Ist das Bewusstsein eingeschränkt, sollte der Patient intubiert werden. EKG und die Vitalfunktionen sollten überwacht werden.

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: Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
ATC-Code: N06A B04

Citalopram ist ein Antidepressivum mit potenter und selektiver Hemmung der Aufnahme von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin).

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Während einer Langzeitbehandlung entwickelt sich keine Toleranz im Hinblick auf die Hemmung der Aufnahme von 5-HT durch Citalopram.

Die antidepressive Wirkung hängt wahrscheinlich mit der spezifischen Hemmung der Aufnahme von Serotonin 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 sehr geringe Affinität zu cholinergen, histaminergen und verschiedenen adrenergen, serotonergen und dopaminergen Rezeptoren auf.

Citalopram ist ein bicyklisches Isobenzofuran-Derivat, das chemisch nicht verwandt ist mit trizyklischen, tetrazyklischen oder anderen verfügbaren Antidepressiva. Die Hauptmetaboliten von Citalopram sind ebenfalls selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, allerdings in geringerem Ausmaß. Die Metaboliten scheinen keinen Beitrag zur allgemeinen antidepressiven Wirkung zu leisten.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten 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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Charakteristika des Wirkstoffes Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Citalopram wird zu Demethylcitalopram, Didemethylcitalopram, Citalopram-N-Oxid und einem desaminierten Propionsäurederivat verstoffwechselt. Das Propionsäurederivat ist pharmakologisch inaktiv. Demethylcitalopram, Didemethylcitalopram und Citalopram-N-Oxid sind selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, wenn auch schwächer als die Muttersubstanz. Die Biotransformation von Citalopram wird hauptsächlich über CYP2C19 vermittelt. Eine gewisse Beteiligung von CYP3A4 und CYP2D6 ist möglich.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 1,5 Tage. Nach systemischer Verabreichung beträgt die Plasma-Clearance etwa 0,3-0,4 l/min, nach oraler Verabreichung etwa 0,4 l/min.

Citalopram wird vorwiegend über die Leber eliminiert (85 %), teilweise aber auch über die Nieren (15 %). 12-23 % des zugeführten Citaloprams werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die hepatische Clearance beträgt etwa 0,3 l/min, die renale 0,05-0,08 l/min.

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

Spezielle Patientengruppen

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



Die Elimination von Citalopram ist bei Patienten mit Leberinsuffizienz verlangsamt. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion ist die Plasmahalbwertszeit von Citalopram etwa doppelt so lang und die Steady-State-Plasmakonzentration etwa doppelt so hoch.

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

Polymorphismus

Bei Personen mit einer verminderten Aktivität des Enzyms CYP2C19 wurden im Vergleich zu Personen mit einer hohen Aktivität zweimal so hohe Plasmakonzentrationen von Citalopram 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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Karzinogenität lassen die präklinischen Daten kein spezielles Risiko für den Menschen erkennen. Bei Ratten wurde nach wiederholter Gabe in verschiedenen Organen eine Phospholipidose beobachtet. Dieser Effekt war nach Beendigung reversibel. In tierexperimentellen Langzeitstudien wurde bei vielen Wirkstoffen mit amphiphilen Kation-Eigenschaften eine Akkumulation von Phospholipiden beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unklar.

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten traten bei den Nachkommen Skelettanomalien auf, aber keine erhöhte Häufigkeit von Missbildungen. Diese Befunde könnten die Folge der pharmakologischen Wirkung sein oder auf die Toxizität für das Muttertier zurückzuführen sein. 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 des 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

- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
- Mikrokristalline Cellulose
- Copovidon
- Glycerol 85 %
- Hypromellose
- Lactose-Monohydrat
- Macrogol 6000
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Maisstärke
- Talkum
- Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in PVDC/PVC/Aluminium-Blistern verpackt und in einen Umkarton eingelegt.

Packungen mit 10, 20, 50 und 100 Filmtabletten in Blisterstreifen.

Citalopram HEXAL 10/- 20/- 40 mg Filmtabletten zusätzlich:
Packungen mit 100 Filmtabletten in einer HDPE-Dose, verpackt in einem Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Citalopram HEXAL 10 mg Filmtabletten
59364.00.00

Citalopram HEXAL 20 mg Filmtabletten
59364.01.00

Citalopram HEXAL 30 mg Filmtabletten
59364.02.00

Citalopram HEXAL 40 mg Filmtabletten
59364.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

22.10.2004/25.11.2008

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig