

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Citalopram Vitabalans 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 20 mg Citalopram (als Hydrobromid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Eine weiße, runde, konvexe Tablette mit Bruchkerbe auf einer Seite und dem Logo „2“. Der Durchmesser ist 8 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung depressiver Erkrankungen. Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie. Zwangsstörungen. Vorbeugende Behandlung gegen Rückfälle/Rezidive von Depressionen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Depressionen

Citalopram ist als Einzeldosis von 20 täglich zu verabreichen. Abhängig vom individuellem Ansprechen kann die Dosis auf maximal 40 mg täglich erhöht werden.

Eine antidepressive Wirkung kann nicht vor Ablauf von mindestens 2 Wochen nach Behandlungsbeginn erwartet werden. Die Behandlung sollte so lange weitergeführt werden, bis der Patient 4 – 6 Monate beschwerdefrei bleibt.

Panikstörungen

Für die erste Woche wird eine orale Einzeldosis von 10 mg empfohlen bevor die Dosis auf 20 mg täglich erhöht werden kann. Die Dosis kann dann weiter in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten bis auf 40 mg täglich erhöht werden. Die ersten therapeutischen Wirkungen zeigen sich normalerweise nach 2-4 Wochen. Bis zum Eintreten eines vollständigen therapeutischen Ansprechens können bis zu 3 Monate vergehen. Es kann notwendig sein, die Behandlung für mehrere Monate fortzusetzen. Die klinische Wirksamkeit für eine Therapiedauer, die 6 Monate überschreitet, ist nur unzulänglich dokumentiert.

Zwangsstörungen

Die empfohlene Anfangsdosis ist 20 mg täglich. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg täglich erhöht werden. Die ersten therapeutische Wirkungen

zeigen sich normalerweise nach 2-4 Wochen und zusätzliche Besserung zeigt sich während der fortlaufenden Behandlung.

Vorbeugende Behandlung

Die Behandlungszeit wird individuell festgelegt und beträgt normalerweise ein Jahr. Das Absetzen der Behandlung sollte nur unter enger Überwachung durchgeführt werden, um einen Rückfall zu vermeiden.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Behandlung der schweren depressiven Erkrankung

Bei Älteren ist auf die Hälfte der empfohlenen Dosis zu reduzieren z. B. 10-20 mg täglich. Für ältere Patienten liegt die empfohlene Maximaldosis bei 20 mg pro Tag.

Behandlung von Panikstörungen

Die tägliche Anfangsdosis beträgt 10 mg. Nach einer Woche kann die Dosis auf 20 mg täglich erhöht werden. Die Dosis kann in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten bis auf ein Maximum von 40 mg täglich erhöht werden. Dosen über 30 mg sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit gering bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Initialdosis von 10 mg täglich über die ersten 2 Wochen der Behandlung empfohlen.

Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden. Vorsicht sowie besonders gewissenhafte Dosistitration ist bei Patienten mit stark verminderter Leberfunktion angeraten (siehe Abschnitt 5.2).

Diese Patienten müssen ärztlich überwacht werden.

Schlechte CYP2C19 Metabolisierer

Für bekannte schlechte CYP2C19 Metabolisierer wird eine Anfangsdosis von 10 mg täglich in den ersten zwei Behandlungswochen empfohlen. Abhängig von dem Behandlungserfolg kann die Dosis danach auf 20 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Absetzsymptome nach Beendigung der Behandlung mit SSRIs

Plötzliche Beendigung der Behandlung sollte vermieden werden. Falls die Behandlung mit Citalopram beendet werden soll, ist es anzuraten, die Dosis schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 1 – 2 Wochen zu reduzieren, um das Risiko von Absetzsymptomen zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8). Sollten nicht tolerierbare Symptome nach einer Dosisreduzierung oder nach einer Beendigung der Behandlung auftreten, sollte eine Weiterführung der Behandlung mit der vorher verordneten Dosis erwogen werden.

Danach kann der Arzt die Dosis mehr ausschleichend reduzieren.

Für unterschiedliche Dosierungen sollte die jeweils passende Tablettenstärke verordnet werden.

Art der Anwendung

Citalopram sollte als eine orale Einzeldosis entweder morgens oder abends verabreicht werden. Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung, jedoch mit Flüssigkeit eingenommen 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 an Patienten gegeben werden, die gleichzeitig MAO-(Monoamin-Oxidase-) Hemmer, einschließlich Selegilin, in täglichen Dosen erhalten, die 10 mg/Tag überschreiten.

Citalopram darf erst 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers gegeben werden.

Nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers (Reversible Monoaminoxidase-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 als Kombination mit Linezolid kontraindiziert, es sei denn, es existieren Vorrichtungen zur engen Überwachung und Blutdruckkontrolle (siehe Abschnitt 4.5).

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

Citalopram darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Punkt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Kinder und Jugendliche

Citalopram 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 einigen Patienten mit Panikstörung treten zu Beginn der Behandlung mit Antidepressiva verstärkte Angstsymptome auf. Diese paradoxe Reaktion lässt normalerweise im Laufe von zwei Wochen bei fortgesetzter Behandlung nach. Eine niedrige Anfangsdosis wird zur Milderung eines möglichen paradoxen anxiogenen Effekts empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Hyponatriämie

Selten wurde über eine Hyponatriämie, wahrscheinlich aufgrund des Syndroms des inadäquaten antidiuretischen Hormons - Sekretion (SIADH), als Nebenwirkung in der Behandlung mit SSRIs berichtet. Diese Nebenwirkung ist im Allgemeinen nach Absetzen der Behandlung reversibel. Ein erhöhtes Risiko scheint für ältere weibliche Personen zu bestehen.

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 MetaAnalyse 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 einer Unfähigkeit still zu sitzen oder still zu stehen. Dies tritt am ehesten während der ersten Behandlungswochen auf. Für Patienten mit solchen Symptomen, kann eine Dosiserhöhung schädlich sein.

Manie

Bei manisch-depressiven Patienten kann ein Wechsel zur manischen Phase eintreten. Sollte der Patient in eine manische Phase geraten, muss Citalopram abgesetzt werden.

Krampfanfälle

Krampfanfälle sind ein mögliches Risiko unter Antidepressiva. Citalopram muss abgesetzt werden, wenn ein Patient Krampfanfälle entwickelt. Bei Patienten mit instabiler Epilepsie ist Citalopram zu vermeiden; Patienten mit kontrollierter Epilepsie sind sorgfältig zu überwachen. Bei einem Anstieg der Anfallshäufigkeit muss Citalopram abgesetzt werden.

Diabetes

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

Serotonin-Syndrom

In seltenen Fällen wurde bei Patienten die SSRIs einnehmen über das Auftreten eines Serotonin-Syndroms berichtet. Die Kombination von Symptomen wie Agitation, Zittern, Myoclonus und Hyperthermie kann auf die Entwicklung eines solchen Zustands hinweisen. Die Behandlung mit Citalopram sollte sofort abgesetzt und eine symptomatische Therapie veranlasst werden.

Serotonerge Arzneimittel

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

Hämorrhagien

Unter der Therapie mit SSRIs liegen Berichte über verlängerte Blutungszeiten und/oder Blutungsabnormalitäten wie Ekchymose, gynäkologischer Hämorrhagien, gastrointestinaler Blutungen und anderer Haut- oder Schleimhautblutungen vor (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist bei Patienten geboten, welche SSRIs einnehmen und besonders bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die Plättchenaggregation hemmen oder andere aktive Substanzen, die das Risiko einer Hämorrhagie erhöhen, sowie bei Patienten mit Blutungsproblemen in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5).

SSRI/SRNI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8).

Elektro-Krampf-Therapie (EKT)

Zur gleichzeitigen Anwendung von SSRIs und Elektro-Krampf-Therapie liegen nur wenige klinische Erfahrungen vor, daher ist Vorsicht geboten.

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

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

Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung mit SSRIs

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 nach Beendigung der aktiven Therapie bei 40% der Patienten Nebenwirkungen beobachtet, hingegen nur bei 20% der Patienten, die die Einnahme von Citalopram fortsetzten.

Das Risiko von Absetzreaktionen kann von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich Dauer der Behandlung, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Am häufigsten wurde über Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/ oder Erbrechen, Zittern, Verwirrtheit, vermehrtes Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhö, Palpitationen, emotionelle Instabilität, Irritabilität und Sehstörungen berichtet. 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 wurden 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 aber länger anhalten (2-3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen bei einer Beendigung der Behandlung mit Citalopram die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten entsprechend den Bedürfnissen des Patienten schrittweise zu reduzieren (siehe „Absetzsymptome nach Beendigung der Behandlung mit SSRIs“ im Abschnitt 4.2).“

Psychose

Die Behandlung psychotischer Patienten mit depressiven Episoden kann psychotische Symptome verstärken.

QT-Intervall-Verlängerung

Es wurde festgestellt, dass Citalopram eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls verursacht. Fälle von QT-Intervall-Verlängerung und ventrikulärer Arrhythmie einschließlich Torsade de pointes wurden während der Post-Marketing-Phase vorwiegend bei weiblichen Patienten, Patienten mit Hypokaliämie, Patienten mit bereits bestehenden QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen berichtet (siehe Abschnitte 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

Bei Patienten mit signifikanter Bradykardie oder bei Patienten mit kürzlich akutem Myokardinfarkt oder dekompensierter Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten.

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für maligne Arrhythmien und sollten vor dem Beginn einer Behandlung mit Citalopram korrigiert werden.

Wenn Patienten mit stabiler Herzerkrankung behandelt werden, sollte vor Beginn der Behandlung eine EKG Untersuchung durchgeführt werden.

Wenn kardiale Symptome während der Behandlung auftreten, ist die Behandlung abubrechen und ein EKG zu erstellen.

Engwinkelglaukom

SSRIs einschliesslich Citalopram können auf die Pupillengrösse einwirken und Mydriasis verursachen. Diese mydriatische Wirkung kann den Kammerwinkel im Auge potenziell verengen, was insbesondere bei prädisponierten Patienten zu einem erhöhten Augeninnendruck und Engwinkelglaukom führt. Deshalb sollte Citalopram bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder Glaukom in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden.

Sexuelle Funktionsstörung

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

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Citalopram sollte in der kleinsten wirksamen Menge verschrieben werden um das Risiko einer Überdosis zu minimieren.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Interaktionen

Auf pharmakodynamischer Ebene wurde über Fälle eines Serotonin-Syndroms mit Citalopram und Moclobemid und Buspiron berichtet.

Kontraindizierte Kombinationen

QT-Intervall-Verlängerung

Es wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Studien über die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, durchgeführt. Ein verstärkender Effekt dieser Arzneimittel auf Citalopram kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung von Citalopram mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Klasse IA und III Antiarrhythmika, Antipsychotika (z.B. Phentiazinderivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, bestimmte Antibiotika (z. B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Anti-Malaria-Behandlung -vor allem Halofantrin), bestimmte Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin) etc. kontraindiziert.

MAO-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und MAO-Hemmern kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschliesslich eines Serotonin-Syndroms führen (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten in Behandlung mit einem SSRI in Kombination mit einem Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI) hierbei dem irreversiblen MAOI Selegilin und dem reversiblen MAOI Linezolid (nicht selektiv) und Moclobemid (selektiv bei Typ A) und bei Patienten, die vor Kurzem eine SSRI abgesetzt haben und mit einem MAOI begonnen haben wurden über Fälle mit schweren und manchmal tödlichen Reaktionen berichtet.

In einigen Fällen zeigten sich ähnliche Symptome wie bei einem Serotonin-Syndrom. Symptome einer Wechselwirkung des Wirkstoffes mit MAO-Hemmern umfassen: Ruhelosigkeit, Tremor, Myoklonie und Hyperthermie.

Beim Voranschreiten ohne Interventionen kann dieser Zustand aufgrund einer Rhabdomyolyse, einer zentralen Hyperthermie mit multipler akuter Organschwäche, eines Deliriums und eines Komas tödlich enden (siehe Abschnitt 4.3).

Pimozid

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 2 mg Pimozid an Personen, welche für 11 Tage mit 40 mg racemischem Citalopram pro Tag behandelt wurden, führte zu einem Anstieg der AUC und $C_{\max}$ von Pimozid; dieser Anstieg wurde bei der Studie jedoch nicht durchgehend beobachtet. Die gleichzeitige Verabreichung von Pimozid und Citalopram verursachte eine durchschnittliche Verlängerung des QTc-Intervalls um ca. 10 msec. Da die Interaktion bereits bei einer niedrigen Dosierung von Pimozid beobachtet wurde, ist die gleichzeitige Verabreichung von Citalopram und Pimozid kontraindiziert.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Selegilin (selektiver MAO-B-Hemmer)

Eine pharmakokinetische / pharmakodynamische Interaktionsstudie mit gleichzeitiger Gabe von Citalopram (20 mg täglich) und Selegilin (10 mg täglich) (ein selektiven 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).

Serotonerge Arzneimittel

Lithium und Tryptophan

Citalopram zeigte keine pharmakodynamische Wechselwirkung in klinischen Studien mit gleichzeitiger Gabe mit Lithium. Es gibt jedoch Berichte über verstärkte serotonerge Wirkungen, wenn SSRIs in Kombination mit Lithium oder Tryptophan gegeben werden. Die gleichzeitige Verwendung von Citalopram mit diesen Wirkstoffen sollte deshalb mit Vorsicht erfolgen. Die Lithium-Spiegel sollten wie üblich überwacht werden.

Gleichzeitige Verabreichung mit serotonerg wirkenden Arzneimitteln (z. B. Tramadol, Buprenorphin, Sumatriptan oder anderen Triptanen oder andere Triptane, Oxitriptan und Tryptophan) kann zu einer Verstärkung der 5-HT assoziierten Wirkungen führen. Bis zum Vorliegen weiterer Daten wird die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und 5-HT Agonisten wie Sumatriptan und andere Triptanen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Hypericum perforatum

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

Hämorrhagien

Vorsicht ist angebracht bei Patienten, die gleichzeitig mit Antikoagulantien (wie Warfarin), Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen - wie nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs), Acetylsalicylsäure, Dipyridamol und Ticlopidin - oder mit anderen Arzneimitteln (z.B. atypischen Antipsychotika, Phenothiazinen, trizyklischen Antidepressiva) die das Risiko einer Blutung erhöhen, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Elektro-Krampf-Therapie (EKT)

Es gibt keine klinischen Studien über die Risiken oder Vorteile der gleichzeitigen Anwendung einer Elektro-Krampf-Therapie (EKT) und Citalopram (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Zwischen Citalopram und Alkohol konnten keine pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Interaktionen nachgewiesen werden. Von der Kombination von Citalopram und Alkohol wird jedoch abgeraten.

Arzneimittel, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie induzieren

Bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, die zu Hypokaliämie/ Hypomagnesiämie führen können, ist Vorsicht geboten, da diese Zustände das Risiko maligner Arrhythmien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen

SSRIs können die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen, Vorsicht geboten (z.B. Antidepressiva (Trizyklika, SSRIs), Neuroleptika (Phenothiazine, Thioxanthene und Butyrophenone), Mefloquin, Bupropion und Tramadol).

Pharmakokinetische Interaktionen

Die Biotransformation von Citalopram zu Demethylcitalopram erfolgt durch die Isoenzyme CYP2C19 (ca. 38%), CYP3A4 (ca. 31%) und CYP2D6 (ca. 31%) des Cytochrom P450-Systems. Die Tatsache, dass Citalopram durch mehrere CYPs metabolisiert wird, bedeutet, dass eine Hemmung seiner Biotransformation unwahrscheinlich ist, da die Hemmung eines Enzyms durch ein anderes Enzym kompensiert wird. Daher besteht in der klinischen Praxis eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit für pharmakokinetisch bedingte Arzneimittelinteraktionen, wenn Citalopram mit anderen Arzneimitteln gleichzeitig verabreicht wird.

Nahrung

Die Resorption und die sonstigen pharmakokinetischen Eigenschaften von Citalopram werden durch Nahrung nicht beeinflusst.

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Citalopram

Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol (potenter CYP3A4-Inhibitor) veränderte die Pharmakokinetik von Citalopram nicht.

Eine pharmakokinetische Studie zu Wechselwirkungen mit Lithium und Citalopram zeigte keine pharmakokinetisch bedingten Interaktionen (siehe auch oben).

Cimetidin

Cimetidin, ein bekannter Enzyminhibitor, verursachte einen leichten Anstieg der durchschnittlichen Spiegel von Citalopram im Steady-State. Die Gabe von hochdosiertem Citalopram in Kombination mit hohen Dosen von Cimetidin wird deshalb mit Vorsicht empfohlen.

Die gleichzeitige Gabe von Escitalopram (das aktive Enantiomer von Citalopram) und 30 mg Omeprazol einmal täglich (einem CYP2C19-Inhibitor) führte zu einem mittelgradigen (ca. 50 %) Anstieg der Escitalopram-Plasmakonzentrationen. Daher ist bei einer gleichzeitigen Verwendung mit CYP2C19-Hemmern (z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluconazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin Vorsicht geboten. Eine Reduzierung der Dosis von Citalopram kann aufgrund der Überwachung von Nebenwirkungen während der gleichzeitigen Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Metoprolol

Escitalopram (das aktive Enantiomer von Citalopram) hemmt das Enzym CYP2D6. Vorsicht ist geboten, wenn Escitalopram gemeinsam mit Arzneimitteln verabreicht wird, die hauptsächlich durch dieses Enzym metabolisiert werden und die eine geringe therapeutische Breite haben, z. B. Flecainid, Propafenon und Metoprolol (wenn bei Herzinsuffizienz eingesetzt) oder einige ZNS-wirksame Arzneimittel, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden, z.B. Antidepressiva wie

Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Antipsychotika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol. Eine Dosisanpassung sollte in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Metoprolol führte zu einer Verdopplung der Plasmaspiegel von Metoprolol, erhöhte jedoch statistisch nicht signifikant die Wirkung von Metoprolol auf Blutdruck und Herzrhythmus.

Einfluss von Citalopram auf andere Arzneimittel

In einer pharmakokinetische/pharmakodynamische Interaktionsstudie wurde beobachtet, dass die gleichzeitige Verabreichung von Citalopram und Metoprolol (ein CYP2D6 Substrat) einen zweifachen Anstieg der Metoprololkonzentration, aber keine statistisch signifikante verstärkte Wirkung von Metoprolol auf Blutdruck und Herzfrequenz bei gesunden Probanden bewirkt.

Citalopram und Demethylcitalopram sind vernachlässigbare Inhibitoren von CYP2C9, CYP2E1 und CYP3A4, und nur schwache Inhibitoren von CYP1A2 und CYP2C19 verglichen mit anderen SSRIs, die als signifikante Inhibitoren bekannt sind.

Levomepromazin, Digoxin und Carbamazepin

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

Eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Citalopram und Levomepromazin, Digoxin (was darauf hindeutet, dass Citalopram das P-Glycoprotein weder induziert noch hemmt) oder Carbamazepin und seinem Metabolit Carbamazepinepoxid wurde nicht beobachtet.

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

Veröffentlichte Daten zu schwangeren Frauen (mehr als 2500 exponierten Schwangerschaftsausgänge) zeigen kein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität. Wenn es nicht klar erforderlich ist, sollte Citalopram jedoch nicht während der Schwangerschaft und nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Neugeborene sollten überwacht werden, wenn die Mutter Citalopram bis in späte Abschnitte der Schwangerschaft, insbesondere im dritten Trimester, erhält. Plötzliches Absetzen sollte während der Schwangerschaft vermieden werden.

Die folgenden Symptome können bei Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter in späteren Abschnitten der Schwangerschaft mit SSRIs/SNRIs behandelt wurde: Erschwerte Atmung, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, Temperaturschwankungen, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Erbrechen, Hypoglykämie, Hypertonie, Hypotonie, Hyperreflexie, Tremor, Unruhe, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome können entweder auf serotonerge Effekte oder das Absetzen zurückzuführen sein. In der Mehrzahl der Fälle beginnen die Komplikationen sofort oder bald (< 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 5 Fällen pro 1000 Neugeborenen. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1000 Neugeborenen auf.

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

Stillzeit

Citalopram wird in die Muttermilch ausgeschieden. Schätzungsweise nimmt der Säugling etwa 5% der gewichtsabhängigen Tagesdosis (in mg / kg) der Mutter auf. Es wurden keine oder nur geringfügige Ereignisse bei Säuglingen beobachtet. Jedoch ist die vorhandene Information für die Bewertung des Risikos für das Kind nicht ausreichend.

Vorsicht ist daher geboten.

Fertilität beim Mann

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

Psychoaktive Arzneimittel können die Urteils- und die Reaktionsfähigkeit auf Notfallsituationen einschränken. Die Patienten sollten auf diese Wirkungen hingewiesen werden und gewarnt werden, dass ihre Verkehrstüchtigkeit und ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein können.

4.8 Nebenwirkungen

Die mit Citalopram beobachteten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht und vorübergehend. Sie treten am häufigsten während der ersten oder zweiten Behandlungswochen auf und lassen üblicherweise in der Folge nach.

Bei folgenden Nebenwirkungen wurde ein Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die Dosis festgestellt: Vermehrtes Schwitzen, Mundtrockenheit, Insomnie, Somnolenz, Diarrhö, Übelkeit und Müdigkeit.

Die nachfolgende Tabelle beschreibt in der bevorzugten MedDRA Terminologie die unerwünschten Nebenwirkungen, die mit SSRIs und / oder Citalopram in Zusammenhang stehen, und die an $\geq 1\%$ der Patienten in doppelblinden-, plazebokontrollierten klinischen Studien oder nach Markteinführung beobachtet wurden.

Die Klassifikation der Häufigkeitsangaben sind folgende:

- 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	Bevorzugter Fachbegriff
Erkranken des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Inadäquate ADH Sekretion, Hyperprolaktinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit, Gewichtsverlust
	Gelegentlich	Gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme.
	Selten	Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Hypokaliämie.
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Agitiertheit, Libidoabnahme, Angst, Nervosität, verwirrter Zustand, unnormaler Orgasmus (bei der Frau), veränderte Träume
	Gelegentlich	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen, Manie.
	Nicht bekannt	Panikattacken, nächtliches Zähneknirschen, Ruhelosigkeit, Suizidale Gedanken, suizidales Verhalten ¹
Erkrankungen des Nervensystem	Sehr häufig	Somnolenz, Insomnie, Kopfschmerzen
	Häufig	Zittern, Parästhesie, Schwindelgefühl, Aufmerksamkeitsstörungen.
	Gelegentlich	Synkope
	Selten	Grand mal Krampfanfall, Dyskinesien, Geschmacksstörungen.
	Nicht bekannt	Krampfanfälle, Serotonin Syndrom, extrapyramidale Erkrankung, Akathisie/psychomotorische Unruhe (siehe Abschnitt 4.4), Bewegungsstörungen.
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Mydriasis
	Nicht bekannt	Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Bradykardie, Tachykardie
	Nicht bekannt	QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen	Selten	Hämorrhagie
	Nicht bekannt	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Gähnen
	Nicht bekannt	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Mundtrockenheit, Übelkeit
	Häufig	Diarrhö, Erbrechen, Obstipation
	Nicht bekannt	Gastrointestinale Blutungen (einschliesslich rektale Blutungen)
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Hepatitis
	Nicht bekannt	Anomaler Leberfunktionstest
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Vermehrtes Schwitzen
	Häufig	Pruritus
	Gelegentlich	Urtikaria, Alopezie, Ausschlag, Purpura,

		Photosensibilität
	Nicht bekannt	Ekchymose, Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Impotenz, Ejakulationsstörungen, fehlende Ejakulation
	Gelegentlich	Frauen: Menorrhagie
	Nicht bekannt	Frauen: Metrorrhagie, postpartale Hämorrhagie ² Männern: Priapismus, Galaktorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit
	Gelegentlich	Ödem
	Selten	Fieber

¹Fälle 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).

²Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

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 (SSRI) oder tricyclischen Antidepressiva (TCA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

QT-Intervall-Verlängerung

Fälle von QT-Intervall-Verlängerung und ventrikulärer Arrhythmie einschließlich Torsade de pointes wurden während der Post-Marketing-Phase vorwiegend bei weiblichen Patienten, Patienten mit Hypokaliämie, Patienten mit bereits bestehenden QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen berichtet (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 und Stromschlag-ähnliche Empfindungen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern, Verwirrtheit, vermehrtes Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhö, Palpitationen, emotionelle Instabilität, Irritabilität 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. Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Citalopram nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Toxizität

Umfassende klinische Daten zu Überdosierungen mit Citalopram liegen nur begrenzt vor, und viele Fälle betreffen die gleichzeitige Überdosierung mit anderen Arzneimitteln / Alkohol. Es wurde über tödlich verlaufene Fälle von Überdosierungen mit Citalopram alleine berichtet, jedoch lag bei der Mehrheit der Todesfälle auch eine gleichzeitige Überdosierung mit anderen Arzneimitteln vor.

Symptome einer Überdosierung

Die folgenden Symptome wurden bei einer Überdosierung mit Citalopram beobachtet: Krämpfe, Tachykardie, Schläfrigkeit, QT-Verlängerung, Koma, Erbrechen, Zittern, Hypotonie, Herzstillstand, Übelkeit, Serotonin-Syndrom, Unruhe, Bradykardie, Schwindel, Schenkelblock, QRS-Verlängerung, Hypertonie, Mydriasis, Torsade de pointes, Stupor, Schwitzen, Zyanose, Hyperventilation, atriale und ventrikuläre Arrhythmie.

Behandlungsmanagement

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 sind zu überwachen werden.

Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz / Bradyarrhythmien, bei Patienten mit Begleitmedikation, die das QT-Intervall verlängert oder bei Patienten mit verändertem Stoffwechsel z.B. Leberfunktionsstörungen ist eine EKG-Überwachung im Falle einer Überdosierung ratsam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
ATC Code: N06AB04

Citalopram ist ein Antidepressivum mit starker selektiver Wiederaufnahmehemmung von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin).

Wirkungsmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Während einer Langzeitbehandlung entwickelt sich keine Toleranz auf die 5-HT-Wiederaufnahmehemmung des Citaloprams. Die antidepressive Wirkung hängt wahrscheinlich mit der spezifischen Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme in die zerebralen Nervenzellen zusammen.

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

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

In einer placebo-kontrollierten Doppel-Blind-EKG-Studie mit gesunden Probanden war die Veränderung des Ausgangswerts des QTc (Fridericia-Korrektur) 7.5msec (90% CI 5,9-9,1) bei einer Tagesdosis von 20 mg und 16,7msec (90% CI 15,0 bis 18,4) bei einer Tagesdosis von 60 mg (siehe Abschnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 unabhängig 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 zum 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.

Das Hauptmetabolisierungsenzym ist CYP2C19. Eine gewisse Einwirkung der Enzyme CYP3A4 und CYP2D6 ist möglich.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 36 Stunden (28-42 Stunden). Nach systemischer Gabe beträgt die Plasma-Clearance ca. 0,3-0,4 l/min, nach oraler Gabe ca. 0,4 l/min. Citalopram wird vorwiegend hepatisch eliminiert (85%), teilweise aber auch renal (15%). 12-23% des zugeführten Citaloprams wird unverändert über den Harn ausgeschieden. Die hepatische Clearance beträgt ca. 0,3 l/min, die renale ca. 0,05-0,08 l/min.

Steady state-Konzentrationen werden nach 1-2 Wochen erreicht. Der Steady state-Plasmaspiegel und die gegebene Dosis stehen im linearen Verhältnis zueinander. Bei einer Dosis von 40 mg pro Tag wird eine durchschnittliche Plasmakonzentration von ca. 300 nmol/l erreicht. Es ist kein eindeutiger Zusammenhang zwischen den Citalopram-Plasmaspiegeln und der therapeutischen Wirkung oder den Nebenwirkungen erkennbar.

Spezielle Patientengruppen

Ältere (>65 Jahre)

Bei älteren Patienten wurden aufgrund eines verminderten Metabolismus längere Plasmahalbwertszeiten und eine geringere Clearance beobachtet. Die systemische Exposition von Escitalopram ist bei Älteren verglichen mit jungen Probanden ca. 50% höher (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

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

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz erfolgt die Elimination von Citalopram langsamer ohne größere Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Citalopram. Erkenntnisse zur Behandlung von Patienten mit schwerwiegender Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) stehen nicht zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.2).

Polymorphismus

In Bezug auf CYP2C19 wurde beobachtet, dass schlechte Metabolisierer eine doppelt so hohe Escitalopram Plasmakonzentration, verglichen mit extensiven Metabolisierern, haben. Es wurden keine relevanten Veränderungen bezüglich der Exposition bei schlechten Metabolisierern in Bezug auf CYP2D6 beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei wiederholter Gabe an Ratten wurde eine Phospholipidose in verschiedenen Organen beobachtet. Diese Wirkung ist reversibel nach dem Absetzen der Behandlung. In Tierversuchen wurde Akkumulation der Phospholipidose in Langzeitstudien mit kationisch amphophile Substanzen beobachtet. Die klinische Relevanz ist nicht klar.

Embryotoxizitätsstudien an Ratten zeigten Skelettanomalien bei der Brut aber kein erhöhtes Vorkommen von Missbildungen. Diese Wirkungen waren möglicherweise eine Folge der pharmakologischen Aktivität oder eines indirekten Effektes der maternalen Toxizität. Peri- und postnatale Studien zeigten keine reduzierte Überlebensrate des Nachwuchses während der Stillzeit. Das potentielle 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

Mikrokristalline Cellulose
Mannitol (E421)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Polydextrose
Hypromellose
Titandioxid
Macrogol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10, 14, 20, 30, 60 und 100 Filmtabletten in Blisterpackungen (PVC/PVdC/Al).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER

80483.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.07.2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02.11.2015

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig