

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Citalopram Amarox 10 mg Filmtabletten
Citalopram Amarox 20 mg Filmtabletten
Citalopram Amarox 30 mg Filmtabletten
Citalopram Amarox 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Citalopram Amarox 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Citalopram (als Citalopramhydrobromid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 11,52 mg Lactose-Monohydrat.

Citalopram Amarox 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Citalopram (als Citalopramhydrobromid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 23,05 mg Lactose-Monohydrat.

Citalopram Amarox 30 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 30 mg Citalopram (als Citalopramhydrobromid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 34,57 mg Lactose-Monohydrat.

Citalopram Amarox 40 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 40 mg Citalopram (als Citalopramhydrobromid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 46,10 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Citalopram Amarox 10 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, runde (5,56 mm), bikonvexe Filmtablette, mit der Prägung „Z und 6“ auf der einen Seite und „H“ auf der anderen Seite. Die durchschnittliche Dicke beträgt 2,71 mm.

Citalopram Amarox 20 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, ovale, bikonvexe Filmtablette (8,06 mm x 5,58 mm), mit der Prägung „Z und 7“ beidseits der Bruchkerbe auf der einen Seite und „H“ auf der anderen Seite. Die durchschnittliche Dicke beträgt 3,49 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Citalopram AmaroX 30 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, ovale, bikonvexe Filmtablette (9,88 mm x 6,37 mm), mit der Prägung „Z und 8“ beidseits der Bruchkerbe auf der einen Seite und „H“ auf der anderen Seite. Die durchschnittliche Dicke beträgt 3,77 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Citalopram AmaroX 40 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, ovale, bikonvexe Filmtablette (11,64 mm x 7,09 mm) mit der Prägung „Z und 9“ beidseits der Bruchkerbe auf der einen Seite und „H“ auf der anderen Seite. Die durchschnittliche Dicke beträgt 3,89 mm.

Die Tablette kann 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

Dosierung

Citalopram sollte als Einzeldosis entweder morgens oder abends eingenommen werden.

Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung, jedoch mit Flüssigkeit, eingenommen werden.

Erwachsene

- Behandlung von Episoden einer Major Depression

Citalopram AmaroX 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 ist frühestens 2 Wochen nach Behandlungsbeginn zu erwarten.

Um einem eventuellen Rückfall vorzubeugen, muss die Behandlung so lange fortgeführt werden, bis der Patient 4 bis 6 Monate beschwerdefrei war.

- Behandlung von Panikstörungen

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

Die ersten therapeutischen Wirkungen sind in der Regel nach 2 bis 4 Wochen zu verzeichnen. Es können bis zu 3 Monate vergehen, bis das volle therapeutische Ansprechen erreicht wird.

Möglicherweise muss die Behandlung über mehrere Monate fortgesetzt werden.

Es liegen keine hinreichenden Daten aus klinischen Wirksamkeitsstudien über mehr als 6 Monate vor.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Citalopram sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung 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 klinisch überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Citalopram bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min) wird nicht empfohlen, da zur Anwendung bei diesen Patienten keine Daten vorliegen.

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).

Für die jeweilige Dosierung sollten geeignete Stärken verordnet werden.

Absetzsymptome bei Beendigung einer Behandlung mit Citalopram

Ein plötzliches Absetzen sollte vermieden werden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Citalopram AmaroX 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 Dosisverringerung 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, es sei denn, es sind Einrichtungen zur engmaschigen Beobachtung und Blutdrucküberwachung vorhanden (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, die dafür bekannt sind, dass sie zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (siehe Abschnitt 4.5).

MAO-(Monoaminoxidase-)Hemmer

Es gab einige Fälle, in denen die Symptome einem Serotonin-Syndrom ähnelten.

Citalopram darf nicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig MAO-Hemmer erhalten, einschließlich Selegilin in einer Dosis von mehr als 10 mg Selegilin pro Tag.

Citalopram darf frühestens 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers angewendet werden. Nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers muss die in der entsprechenden Fachinformation des reversiblen MAO-Hemmers 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, von Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion und von Patienten mit verringerter Verstoffwechselung über CYP2C19 siehe Abschnitt 4.2.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

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

Sollte 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 beiden 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 selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) 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 Amarox verordnet 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 placebokontrollierten 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 durch subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und Notwendigkeit sich zu bewegen, oft zusammen mit einer Unfähigkeit, still zu sitzen oder still zu stehen, gekennzeichnet sind. 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 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 Studie mit Citalopram zur Rezidiv-Prophylaxe wurden nach Absetzen der Behandlung bei 40 % der Patienten Nebenwirkungen beobachtet, bei einer fortgesetzten Citalopram-Behandlung waren nur 20 % der Patienten betroffen.

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, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerz, Diarrhö, Herzklopfen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mittelschwer, 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 bis 3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen, bei Beendigung der Behandlung mit Citalopram Amarox 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“ in 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 Antidepressiva dar. Citalopram sollte bei Patienten, bei denen Krampfanfälle auftreten, abgesetzt werden. Citalopram sollte bei Patienten mit instabiler Epilepsie 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 SSRI bei gleichzeitiger EKT liegen nur wenig klinische Erfahrungen vor, daher ist Vorsicht geboten.

Hämorrhagie

Im Zusammenhang mit SSRI 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). SSRI/SNRI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8).

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit SSRI 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 SSRI ein Serotonin-Syndrom auf. Eine Kombination von Symptomen wie Agitiertheit, Tremor, Myoklonie und Hyperthermie kann auf die Entwicklung dieses Krankheitsbildes hinweisen. In diesem Fall muss die Behandlung mit Citalopram sofort abgebrochen und eine symptomatische Therapie begonnen werden.

Serotonerge Arzneimittel

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

Psychose

Die Behandlung psychotischer Patienten mit depressiven Episoden kann 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 johanniskrauthaltige 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

SSRI 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 sollte Citalopram bei Patienten mit einem Engwinkelglaukom oder einem Glaukom in der Vorgeschichte 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 langanhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz Absetzen von SSRI/SNRI bestehen blieben.

Citalopram Amarox enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Citalopram Amarox enthält Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Auf pharmakodynamischer Ebene wurde über 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 eines 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 den reversiblen MAO-Hemmern Linezolid 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. Zu den Symptomen einer Wechselwirkung des Wirkstoffes mit MAO-Hemmern zählen: 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) kontraindiziert.

Pimozid

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 2 mg Pimozid verursachte bei Studienteilnehmern, 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 Anwendung von Pimozid und Citalopram führte zu einer durchschnittlichen Verlängerung des QTc-Intervalls um ungefähr 10 ms. Aufgrund der bereits bei einer geringen Pimozid-Dosis beobachteten Wechselwirkung ist die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und Pimozid kontraindiziert.

Kombinationen, die Vorsicht erfordern

Selegilin (selektiver MAO-B-Hemmer)

Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Wechselwirkungsstudie mit gleichzeitig angewendetem Citalopram (20 mg täglich) und Selegilin (10 mg täglich) (ein selektiver MAO-B-Hemmer) ergab 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

In klinischen Studien zeigten sich bei gleichzeitiger Anwendung von Citalopram und Lithium keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen. 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.

Die gleichzeitige Anwendung mit serotonergen Arzneimitteln (z. B. Tramadol, Sumatriptan) kann zu einer Verstärkung der 5-HT-assoziierten Effekte führen. Bis zum Vorliegen weiterer Daten wird die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und 5-HT-Agonisten wie Sumatriptan und anderen Triptanen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Johanniskraut

Mögliche pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen SSRI und dem pflanzlichen Arzneimittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) können zu vermehrten Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4). Pharmakokinetische Wechselwirkungen wurden bisher nicht untersucht.

Hämorrhagie

Vorsicht ist angebracht bei Patienten, die gleichzeitig mit Antikoagulantien, 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 Blutungsrisiko erhöhen können, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

EKT (Elektrokrampftherapie)

Es liegen 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 Wechselwirkungen nachgewiesen werden. Jedoch wird von einer Kombination von Citalopram und Alkohol abgeraten.

Arzneimittel, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen

Bei der gleichzeitigen Anwendung von 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 senken

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Metabolisierung von Citalopram zu Demethylcitalopram erfolgt durch die Isoenzyme CYP2C19 (ca. 38 %), CYP3A4 (ca. 31 %) und CYP2D6 (ca. 31 %) 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 Anwendung von Citalopram mit anderen Arzneimitteln sehr gering.

Nahrungsmittel

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

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Citalopram

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

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

Cimetidin

Cimetidin (ein potenter Inhibitor von CYP2D6-, CYP3A4- und CYP1A2) verursachte einen moderaten Anstieg der durchschnittlichen Steady-State-Plasmaspiegel von Citalopram. Vorsicht ist geboten, wenn Citalopram gleichzeitig mit Cimetidin angewendet wird.

Eine gleichzeitige Anwendung von Escitalopram (dem aktiven Enantiomer von Citalopram) mit 30 mg Omeprazol (einem CYP2C19-Hemmer) einmal täglich, führte zu einem mäßigen Anstieg (ungefähr 50 %) der Plasmakonzentration von Escitalopram.

Daher sollte die gleichzeitige Anwendung mit CYP2C19-Hemmern (z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluconazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin mit Vorsicht erfolgen.

Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Metoprolol

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

Wirkung von Citalopram auf andere Arzneimittel

Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Wechselwirkungsstudie mit gleichzeitiger Anwendung von Citalopram und Metoprolol (ein CYP2D6-Substrat) zeigte eine Verdoppelung der Metoprolol-Konzentrationen, 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 Hemmer von CYP2C9, CYP2E1 und CYP3A4 und nur schwache Hemmer von CYP1A2, CYP2C19 und CYP2D6 im Vergleich zu anderen SSRI, die als signifikante Hemmer 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 (Spartein, Imipramin, Amitriptylin, Risperidon) und CYP3A4-Substraten (Warfarin, Carbamazepin [und seinem Metaboliten Carbamazepin-Epoxid und Triazolam]) angewendet wurde.

Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung 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-Spiegel noch auf die Imipramin-Spiegel, obwohl der Desipramin-Spiegel (Hauptmetabolit 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 2 500) lassen nicht auf eine Missbildungen bedingende fetale/neonatale Toxizität schließen. Jedoch sollte Citalopram nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, es besteht eine eindeutige Notwendigkeit und es wurde eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen.

Neugeborene sollten überwacht werden, wenn die Anwendung von Citalopram bei der Mutter bis in die Spätphase der Schwangerschaft andauert, vor allem im letzten Drittel. 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 bei der Nahrungsaufnahme, 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 persistierenden pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN), auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt), erhöhen kann. Das beobachtete Risiko lag bei ca. 5 Fällen pro 1 000 Schwangerschaften. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1 000 Schwangerschaften 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. 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

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 Dosis festgestellt: vermehrtes Schwitzen, Mundtrockenheit, Insomnie, Somnolenz, Diarrhö, Übelkeit und Müdigkeit.

Die Tabelle zeigt den prozentualen Anteil von unerwünschten Arzneimittelreaktionen im Zusammenhang mit SSRI und/oder Citalopram, die bei $\geq 1\%$ der Patienten in doppelblinden, placebokontrollierten Studien oder nach der Markteinführung aufgetreten sind. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Selten	Inadäquate ADH-Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit, Gewichtsverlust, gesteigerter Appetit
	Gelegentlich	Gewichtszunahme, Anorexie
	Selten	Hyponatriämie
	Nicht bekannt	Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Agitiertheit, Nervosität
	Häufig	Verminderte Libido, Orgasmusstörungen (bei der Frau), Ängstlichkeit, Verwirrheitszustände, Apathie, Konzentrationsstörungen, anormale Träume, Gedächtnisverlust

	Gelegentlich	Aggression, Depersonalisation, Halluzination, Manie, Euphorie, gesteigerte Libido
	Nicht bekannt	Panikattacke, Zähneknirschen, Ruhelosigkeit, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Lethargie (Drang zum Schlafen), Schlaflosigkeit, Tremor, Schwindel, Kopfschmerz, Somnolenz
	Häufig	Parästhesien, Schlafstörungen, Migräne, Geschmacksstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen
	Gelegentlich	Ohnmacht, Krampfanfälle, extrapyramidale Störungen, Synkope
	Selten	Grand-mal-Krampfanfall, Dyskinesien, psychomotorische Unruhe/Akathisie (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Serotonin-Syndrom, Bewegungsstörungen, Krämpfe
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Akkommodationsstörungen
	Häufig	Sehstörungen
	Gelegentlich	Mydriasis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Tinnitus
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Palpitationen
	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Bradykardie
	Nicht bekannt	Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de Pointes, QT-Verlängerung im EK
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie, Hypertonie, orthostatische Hypotonie
	Selten	Hämorrhagie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums 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 Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Vermehrtes Schwitzen
	Häufig	Juckreiz, Ausschlag
	Gelegentlich	Urtikaria, Alopezie, Purpura, Photosensibilitätsreaktionen
	Sehr selten	Angioödem
	Nicht bekannt	Ekchymosen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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: Metrorrhagie, postpartale Hämorrhagie ² Männer: Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Müdigkeit, Fieber
	Gelegentlich	Ödeme, Unwohlsein

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).

² Dieses 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 trizyklischen Antidepressiva (TCA) 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, 5.1).

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit SSRI

Das Absetzen von Citalopram führt, insbesondere wenn es abrupt geschieht, häufig zu Absetzerscheinungen. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerz, Diarrhö, Herzklopfen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Reaktionen leicht bis mittelschwer 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 Amarox 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. Es gibt Berichte über Überdosierungen ausschließlich mit Citalopram mit tödlichem Ausgang, jedoch ging die Mehrzahl solcher Fälle mit Überdosierung von Begleitmedikation einher.

Symptome

Über folgende Symptome wurde 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

Behandlung

Für Citalopram ist kein spezifisches Antidot bekannt. Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen. Aktivkohle, ein osmotisch wirksames Laxans (wie 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-Wiederaufnahmehemmer
ATC-Code: N06A B04

Citalopram ist ein Antidepressivum mit starker 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 bizyklisches 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%-KI 5,9-9,1) bei

einer Dosis von 20 mg/Tag und 16,7 ms (90%-KI 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 Wirkstoffs

Resorption

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

Verteilung

Das scheinbare 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. Das metabolisierende Hauptenzym ist CYP2C19. Eine gewisse Beteiligung von CYP3A4 und CYP2D6 ist möglich.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 1 ½ Tage. Nach systemischer Anwendung beträgt die Plasma-Clearance etwa 0,3-0,4 l/min, nach oraler Anwendung 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 Clearance beträgt 0,05-0,08 l/min. Steady-State-Konzentrationen werden nach 1 bis 2 Wochen erreicht. Der Steady-State-Plasmaspiegel und die eingenommene Dosis verhalten sich zueinander linear. Bei einer Dosis von 40 mg pro Tag wird eine durchschnittliche Plasmakonzentration von etwa 300 nmol/l erreicht. Es gibt keine klare Beziehung zwischen den Citalopram-Plasmaspiegeln und der therapeutischen Wirkung oder den Nebenwirkungen.

Besondere Patientengruppen

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

Die Elimination von Citalopram erfolgt bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion langsamer. 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 leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion erfolgt die Elimination von Citalopram langsamer. Es wurden eine längere Halbwertszeit und ein geringer Anstieg in der Exposition von Citalopram beobachtet, ohne dass dies eine größere Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Citalopram hatte. Es liegen keine Informationen zur Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min) vor.

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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Nach wiederholter Verabreichung wurde bei Ratten eine Phospholipidose in verschiedenen Organen beobachtet. Dieser Effekt war nach Absetzen des Wirkstoffs reversibel. Eine Phospholipidansammlung wurde in Langzeit-Tierversuchen unter vielen kationisch amphiphilen Arzneimitteln (CAD) beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unklar.

Reproduktionsstudien bei Ratten zeigten Skelettanomalien beim Nachwuchs, aber keine höhere Fehlbildungsrate. Diese Wirkungen waren möglicherweise eine Folge der pharmakologischen Wirkung oder Folge von maternaler Toxizität. Peri- und postnatale Tierstudien zeigten eine verminderte Überlebensrate der Nachkommen während der Sägezeit. 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

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Copovidon

Mikrokristalline Cellulose

Croscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Titandioxid (E171)

Hypromellose

Macrogol 400

Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer undurchsichtiger PVC/PVdC//Al Blisterpackungen
Packungen mit 20, 28, 30, 50, 56 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amarox Pharma GmbH
Hans-Stießberger-Str. 2a
85540 Haar
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

7000552.00.00
7000553.00.00
7000554.00.00
7000555.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

03.03.2022

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig