

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Citalopram AL 30 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 30 mg Citalopram als Citalopramhydrobromid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit beidseitigen und seitlichen Bruchkerben.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung depressiver Erkrankungen und Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Citalopram sollte als eine orale Einmaldosis entweder morgens oder abends eingenommen werden. Die Einnahme kann zu den Mahlzeiten oder nahrungsunabhängig erfolgen, jedoch mit Flüssigkeit.

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. Citalopram sollte langsam abgesetzt werden, es wird empfohlen, die Dosis schrittweise über einen Zeitraum von 1–2 Wochen zu reduzieren.

Erwachsene Depressionen

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

Zur Behandlung von Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie

Die empfohlene orale Einzeldosis beträgt 10 mg pro Tag in der ersten Anwendungswoche und kann dann auf 20 mg pro Tag erhöht werden. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden. Bei der Behandlung von Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie wird das Wirkungsmaximum nach ungefähr dreimonatiger Behandlung erreicht.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

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

Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist bei leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. Daten zur Behandlung von Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance kleiner als 20 ml/min) stehen nicht zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz wird eine Anfangsdosis von 10 mg pro Tag in den ersten beiden Behandlungswochen empfohlen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg pro Tag erhöht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten und die Dosis sollte besonders vorsichtig gesteigert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Verringerte Verstoffwechslung über CYP-2C19

Für Patienten, von denen eine verringerte Verstoffwechslung 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).

Absetzsymptome bei Beendigung einer Behandlung mit SSRIs

Ein plötzliches Absetzen sollte vermieden werden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Citalopram sollte die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzerscheinungen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Falls nach Dosisverringering 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.
- Monoaminoxidasehemmer (MAOIs). Es wurden Fälle berichtet, die an ein Serotonin-Syndrom erinnern. Zu den Symptomen einer Interaktion mit MAO-Hemmern zählen: Hyperthermie, Rigidität, Myoklonien, Instabilität des vegetativen Nervensystems mit möglicherweise raschen Schwankungen der Vitalzeichen, Veränderungen des Bewusstseinszustands einschließlich Verwirrung, Reizbarkeit sowie extreme Agitiertheit, die bis zu Delirium oder Koma fortschreiten können.
- Citalopram darf nicht an Patienten gegeben werden, die gleichzeitig Monoaminoxidasehemmer (MAOIs) erhalten, oder Selegilin in täglichen Dosen, die 10 mg pro Tag überschreiten. Citalopram darf frühestens 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers gegeben werden. Nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers (RIMA) muss die in der entsprechenden Fachinformation des RIMA vorgeschriebene Zeit

eingehalten werden. Eine Therapie mit MAO-Hemmern darf frühestens 7 Tage nach Absetzen von Citalopram begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5).

- Gleichzeitige Behandlung mit Linezolid, es sei denn, es besteht die Möglichkeit der enghemmen Überwachung und Kontrolle des Blutdrucks (siehe Abschnitt 4.5).
- Gleichzeitige Behandlung mit Pimozid.
- Citalopram ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls oder angeborenem Long-QT-Syndrom.
- Citalopram ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (siehe Abschnitt 4.5).

Es wurde über schwerwiegende und selten tödliche Nebenwirkungen bei Patienten berichtet, die SSRIs in Kombination mit einem Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI), einschließlich dem selektiven MAO-Hemmer Selegilin und dem reversiblen MAO-Hemmer (RIMA) Moclobemid erhielten und bei Patienten, die vor kurzem einen SSRI abgesetzt und eine Behandlung mit einem MAO-Hemmer begonnen haben.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

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

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

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

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Akathisie/psychomotorische Unruhe

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Citalopram 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.

Serotonerge Arzneimittel

Citalopram darf nicht zusammen mit anderen serotonerg wirkenden Arzneistoffen wie Sumatriptan oder anderen Triptanen, Tramadol, Oxitriptan und Tryptophan angewendet werden.

Diabetes

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

Krampfanfälle

Krampfanfälle stellen ein potenzielles Risiko bei der Behandlung mit einem Antidepressivum dar. Citalopram muss bei Patienten, bei denen Krampfanfälle auftreten, sofort abgesetzt werden. Citalopram darf Patienten mit instabiler Epilepsie nicht gegeben werden. Eine Anwendung bei Patienten mit kontrollierter Epilepsie müssen sorgfältig überlegt werden. Bei einem Anstieg der Krampfhäufigkeit muss Citalopram abgesetzt werden.

Elektro-Krampf-Therapie

Zur gleichzeitigen Behandlung mit Citalopram bei Elektro-Krampf-Therapie liegen

nur wenig klinische Erfahrungen vor, daher ist Vorsicht angebracht.

Manie

Citalopram muss bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Anamnese vorsichtig angewendet werden. Citalopram muss bei jedem Patienten, der in eine manische Phase eintritt, abgesetzt werden.

Paradoxe Angstsymptome

Bei einigen Patienten mit Panikstörungen treten zu Behandlungsbeginn verstärkte Angstsymptome auf. Diese Symptome verschwinden jedoch meistens nach 14-tägiger Behandlung von selbst. Zur Verringerung dieser paradoxen Angstsymptome wird eine niedrige Anfangsdosis in der Behandlungswoche 1 empfohlen.

Hämorrhagien

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

Serotonin-Syndrom

Unter Behandlung mit SSRIs wurde in seltenen Fällen über ein Serotonin-Syndrom berichtet. Eine Symptom-Kombination, wie Agitiertheit, Tremor, Myoklonie und Hyperthermie kann ein Vorzeichen dieses Zustandes sein. Die Behandlung mit Citalopram muss in diesem Fall sofort abgesetzt werden und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Psychose

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

Zur Behandlung von älteren Patienten: siehe Abschnitt 4.2.

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance kleiner als 20 ml/min) wird nicht empfohlen, da keine Erkenntnisse zur Behandlung dieser Patienten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei eingeschränkter Leberfunktion wird eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2) und die Leberfunktion muss engmaschig kontrolliert werden.

Selten wurde, vorwiegend bei älteren Patienten, über Hyponatriämie und das Syndrom der inadäquaten ADH (antidiuretisches Hormon)-Sekretion (SIADH) berichtet, das im Allgemeinen nach Absetzen der Behandlung reversibel war. Das Risiko für die Entwicklung einer Hyponatriämie scheint bei älteren, weiblichen Patienten stärker ausgeprägt zu sein.

Johanniskraut

Bei gleichzeitiger Anwendung von Citalopram und pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können Nebenwirkungen möglicherweise häufiger auftreten. Daher sollte Citalopram nicht zusammen mit Johanniskraut angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit einem Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

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

Das Risiko von Absetzreaktionen kann von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich Dauer der Behandlung, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein.

Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf, aber in sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen bei Patienten nach unbeabsichtigtem Auslassen einer Dosis berichtet. Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 2 Wochen ab. Bei einigen Personen können sie länger anhalten (2–3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen bei einer Beendigung der Behandlung mit Citalopram die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe „Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung mit SSRIs“ im Abschnitt 4.2).

Verlängerung des QT-Intervalls

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

ALIUD PHARMA® Citalopram AL 30 mg Filmtabletten

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

Engwinkelglaukom

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Interaktionen

Über Fälle eines Serotonin-Syndroms bei Kombination von Citalopram mit Moclobemid oder Buspiron wurde berichtet.

Kontraindizierte Kombinationen **MAO-Hemmer**

Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und MAO-Hemmern kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich eines Serotonin-Syndroms führen (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurden schwere und manchmal tödliche Reaktionen bei Patienten unter einem SSRI in Kombination mit MAO-Hemmern einschließlich dem selektiven irreversiblen MAO-Hemmer Selegilin und den reversiblen MAO-Hemmern Moclobemid und Linezolid berichtet und bei Patienten, die kürzlich eine SSRI-Therapie beendet haben und mit einem MAO-Hemmer begannen. Es wurden einige Fälle mit Serotonin-Syndrom ähnlichen Symptomen bekannt. Zu Symptomen dieser Wechselwirkung gehören: Agitiertheit, Tremor, Myklonus 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, Antimalariamittel, insbesondere Halofantrin), bestimmten Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin usw.), kontraindiziert.

Dementsprechend ist bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, die zu Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie führen können, Vorsicht geboten, da diese ebenso wie Citalopram das QT-Intervall verlängern können.

Die serotonerge Wirkung von Sumatriptan kann durch selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) verstärkt werden. 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 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Pimozid

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

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern

Selegilin (selektiver MAO-B-Hemmer)

Eine pharmakokinetisch/pharmakodynamische Interaktionsstudie mit gleichzeitiger Anwendung von Citalopram (20 mg/Tag) und Selegilin (10 mg/Tag) zeigte keine klinisch relevanten Wechselwirkungen. Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und Selegilin (in Dosierungen über 10 mg pro Tag) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Serotonerge Arzneimittel **Lithium und Tryptophan**

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen in klinischen Studien, in denen Citalopram gleichzeitig mit Lithium gegeben wurde, gefunden. Doch es gab Berichte über erhöhte Wirksamkeit, wenn SSRIs mit Lithium oder Tryptophan gegeben wurden. Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram mit diesen Arzneimitteln sollte daher mit Vorsicht erfolgen. Eine routinemäßige Überwachung des Lithium-Spiegels soll wie gewohnt fortgesetzt werden.

Die gleichzeitige Anwendung mit serotonergen Wirkstoffen wie Tramadol oder Sumatriptan kann zu einer Verstärkung serotonerger Effekte führen. Bis weitere Erkenntnisse vorliegen, wird die gleichzeitige Anwendung von Citalopram mit 5-HT Agonisten wie Sumatriptan oder anderen Triptanen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Johanniskraut

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.

Arzneimittel, die die Blutgerinnung beeinflussen

Vorsicht ist angebracht bei Patienten, die gleichzeitig mit Antikoagulantien, mit Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen – wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Acetylsalicylsäure, Dipyridamol und Ticlopidin – oder mit anderen Arzneimitteln (z.B. atypische Antipsychotika, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva), die das Risiko einer Blutung erhöhen, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4)

ECT (Elektrokrampftherapie)

In bisherigen klinischen Studien konnte weder ein Risiko noch ein Nutzen einer Kombination von Elektrokrampftherapie (ECT) und Citalopram nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Es konnten keine pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Citalopram und Alkohol gezeigt werden. Die Kombination von SSRIs und Alkohol ist jedoch nicht ratsam.

Arzneimittel, die Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen

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

Arzneimittel, die die Krampfschwelle herabsetzen

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

Desipramin, Imipramin

In einer pharmakokinetischen Studie zeigte 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 Desipraminkonzentration im Plasma beobachtet. Eine Reduktion der Desipramin-Dosis kann erforderlich sein.

Neuroleptika

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

Pharmakokinetische Interaktionen

Die Biotransformation von Citalopram zu Demethylcitalopram erfolgt über das Cytochrom P450 System mit den Isoenzyme CYP2C19 (ca. 38%), CYP3A4 (ca. 31%) und CYP2D6 (ca. 31%). Da Citalopram durch mehr als ein CYP-Isoenzym metabolisiert wird, ist die Hemmung seiner Biotransformation weniger wahrscheinlich, da die Inhibition eines Enzyms durch ein anderes kompensiert werden kann. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens pharmakokinetischer Arzneimittelwechselwirkungen ist daher bei gleichzeitiger Verabreichung von Citalopram mit anderen Arzneimitteln gering.

Nahrung

Eine Beeinflussung der Resorption und anderer pharmakokinetischer Eigenschaften von Citalopram durch Nahrung wurde bisher nicht berichtet.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Citalopram

Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol (potenter CYP3A4-Inhibitor) verändert die Pharmakokinetik von Citalopram

nicht. Eine pharmakokinetische Studie zur Wechselwirkung von Lithium und Citalopram zeigte keine Wechselwirkung (siehe auch oben).

Cimetidin

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

Die gleichzeitige Anwendung von Escitalopram (dem aktiven Enantiomer von Citalopram) mit 1-mal täglich 30 mg Omeprazol (ein CYP 2C19 Inhibitor) resultierte in einem moderaten (um 50%) Anstieg der Plasmakonzentration von Escitalopram. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung mit CYP 2C19 Inhibitoren (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin Vorsicht geboten. Eine Dosisanpassung kann von Nöten sein.

Metoprolol

Citalopram hemmt das Enzym CYP2D6. Vorsicht ist geboten, wenn Citalopram gemeinsam mit Arzneimitteln verabreicht wird, die hauptsächlich über dieses Enzym metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite haben. Das betrifft z.B. Flecaicid, Propafenon und Metoprolol (bei der Therapie der Herzinsuffizienz) sowie verschiedene ZNS-wirksame Arzneimittel, die vorwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden (z.B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Neuroleptika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol). Unter Umständen können Dosisanpassungen erforderlich werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Metoprolol führte zu einer Verdopplung der Metoprolol-Plasmaspiegel, aber nicht zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Wirkung von Metoprolol auf Blutdruck und Herzrhythmus.

Wirkung von Citalopram auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In einer pharmakokinetisch/pharmakodynamischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden wurde zwischen Citalopram (Steady State) und Metoprolol (CYP 2D6 Substrat) eine Verdoppelung der Metoprolol-Spiegel ohne statistisch signifikanten Anstieg der Wirkung der Metoprolol-Einmaldosis auf Blutdruck oder Herzrhythmus beobachtet.

Citalopram und Demethylcitalopram sind – verglichen mit anderen SSRIs – zu vernachlässigende Inhibitoren der Isoenzyme CYP2C9, CYP2E1 und CYP3A4 und nur schwache Inhibitoren von CYP1A2, CYP2C19 und CYP2D6.

Levomepromazin, Digoxin, Carbamazepin

Es sind keine oder nur sehr kleine 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) verabreicht wurde.

Eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Citalopram und Levomepromazin oder Digoxin wurde nicht beobachtet. Dies zeigt, dass Citalopram P-Glykoprotein weder induziert noch inhibiert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Veröffentlichte Daten von schwangeren Frauen (mehr als 2500 Beobachtungen) zeigen keine malformative fetal-/neonatale Toxizität. Citalopram sollte jedoch während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation und nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risikos verwendet werden.

Fälle von Entzugssymptomen bei Neugeborenen wurden nach der Verwendung von SSRIs am Ende der Schwangerschaft beschrieben.

Neugeborene sollten überwacht werden, wenn die Anwendung von Citalopram bei der Mutter bis in späte Stadien der Schwangerschaft (vor allem im letzten Drittel) fortgesetzt wird. Ein plötzliches Absetzen sollte während der Schwangerschaft vermieden werden.

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

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

le von PPHN pro 1000 Schwangerschaften auf.

Stillzeit

Citalopram geht in die Muttermilch über. Die momentane Datenlage lässt erwarten, dass der Säugling etwa 5% der gewichtsabhängigen mütterlichen Tagesdosis (in mg/kg) beim Stillen erhält. Keine oder nur geringfügige Nebenwirkungen sind beim Säugling beobachtet worden. Allerdings ist die vorhandene Information nicht ausreichend für die Bewertung des Risikos für den Säugling. Vorsicht ist geboten.

Fertilität

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

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

Citalopram hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

Psychoaktive Arzneimittel können die Urteils- und die Reaktionsfähigkeit auf Notfallsituationen einschränken. Die Patienten sollten auf diese Wirkungen hingewiesen und vor einer Beeinflussung auf ihre 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 sind besonders in den ersten zwei Behandlungswochen zu beobachten und klingen danach gewöhnlich ab.

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

Die Tabelle zeigt den Anteil an Nebenwirkungen, die mit SSRIs und/oder Citalopram bei $\geq 1\%$ der Patienten in doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien oder in der Phase nach Markteinführung beobachtet wurden. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu-

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|--|---------------|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Nicht bekannt | Thrombozytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems | Nicht bekannt | Allergische Reaktion, anaphylaktische Reaktion |
| Endokrine Erkrankungen | Nicht bekannt | Inadäquate ADH Sekretion (siehe Abschnitt 4.4) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Häufig | Verminderter Appetit, Gewichtsabnahme |
| | Gelegentlich | Gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme |
| | Selten | Hyponatriämie |
| | Nicht bekannt | Hypokaliämie |

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|--|---------------|---|
| Psychiatrische Erkrankungen | Häufig | Agitiertheit, verringerte Libido, Ängstlichkeit, Nervosität, Verwirrtheit, anormale Träume; Frauen: Orgasmusstörungen |
| | Gelegentlich | Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen, Manie |
| | Nicht bekannt | Panikattacken, nächtliches Zähneknirschen, Ruhelosigkeit, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten ¹ |
| Erkrankungen des Nervensystems | Sehr häufig | Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen |
| | Häufig | Tremor, Parästhesie, Schwindel, Aufmerksamkeitsstörungen |
| | Gelegentlich | Synkope |
| | Selten | Grand mal Krampfanfall, Dyskinesien, Geschmacksveränderungen |
| | Nicht bekannt | Krampfanfälle, Serotonin-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), extrapyramidale Symptome, Akathisie, Bewegungsstörungen |
| Augenerkrankungen | Gelegentlich | Mydriasis |
| | Nicht bekannt | Sehstörungen |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Häufig | Tinnitus |
| Herzerkrankungen | Gelegentlich | Bradykardie, Tachykardie |
| | Nicht bekannt | QT-Verlängerung im EKG, ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes |
| Gefäßerkrankungen | Selten | Hämorrhagien |
| | Nicht bekannt | Orthostatische Hypotonie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig | Gähnen |
| | Nicht bekannt | Nasenbluten |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig | Mundtrockenheit, Übelkeit |
| | Häufig | Diarrhö, Obstipation, Erbrechen |
| | 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 | Pruritus |
| | Gelegentlich | Urtikaria, Alopezie, Hautausschlag, Purpura, Photosensibilitätsreaktionen |
| | Nicht bekannt | Ekchymosen, Angioödem |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Häufig | Myalgie, Arthralgie |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Gelegentlich | Harnretention |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Häufig | Impotenz, Ejakulationsstörungen, ausbleibende Ejakulation |
| | Gelegentlich | Frauen: Menorrhagie |
| | Nicht bekannt | Frauen: Metrorrhagie, Männer: Priapismus, Galaktorrhö |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig | Müdigkeit |
| | Gelegentlich | Ödeme |
| | Selten | Fieber |

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).

grunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Klasseneffekt

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

QT-Verlängerung

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

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit Citalopram

Das Absetzen von Citalopram führt, insbesondere wenn es abrupt geschieht, häufig zu Absetzreaktionen, Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern, Palpitationen und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und länger andauern (siehe Abschnitt 4.4). 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 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

Daten zur Überdosierung von Citalopram liegen nur in begrenztem Umfang vor und viele dieser Fälle beinhalten gleichzeitige Überdosierungen von anderen Arzneimitteln oder Alkohol. Von Überdosierungen ausschließlich mit Citalopram mit tödlichem Ausgang wurde berichtet, jedoch ging die

Mehrzahl der Fälle mit Überdosierungen von Begleitmedikation einher.

Symptome

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

Therapie

Ein spezielles Antidot zu Citalopram ist nicht bekannt. Die Therapie muss symptomatisch und supportiv sein. Eventuell können eine Magenspülung sowie die Gabe von Aktivkohle und osmotisch wirksamer Abführmittel (zum Beispiel Natriumsulfate) in Erwägung gezogen werden. Wenn das Bewusstsein gestört ist, sollte der Patient intubiert werden. EKG und Vitalparameter sind zu überwachen.

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressivum/Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
ATC-Code: N06A B04

Wirkungsmechanismus und pharmakodynamische Effekte

Während einer Langzeitbehandlung entwickelt sich keine Toleranz auf die 5-HT-Wiederaufnahmehemmung des Citalopram.

Die antidepressive Wirkung hängt wahrscheinlich mit der spezifischen Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme in die zerebralen Nervenzellen zusammen.

Citalopram hat nahezu keinen Effekt 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, tetrazyklischen oder anderen verfügbaren Antidepressiva verwandt ist. Die Hauptmetaboliten des 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, Placebo-kontrollierten EKG-Studie an gesunden Probanden betrug die QTc-Änderung gegenüber dem Ausgangswert (Fridericia-Korrektur) 7,5 ms (90% CI 5,9–9,1) bei einer Dosis von 20 mg/Tag und 16,7 ms (90% CI 15,0–18,4) bei einer Dosis von 60 mg/Tag (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Biotransformation

Die Biotransformation von Citalopram zu Desmethylcitalopram ist CYP2C19- (ca. 38%), CYP3A4- (ca. 31%) und CYP2D6- (ca. 31%) vermittelt.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 1½ Tage. 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 Citalopram 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 verhalten sich zueinander linear. Bei einer Dosis von 40 mg pro Tag wird eine durchschnittliche Plasmakonzentration von ca. 300 nmol/l erreicht. Es ist keine klare Beziehung zwischen den Citalopram-Plasmaspiegeln und der therapeutischen Wirkung oder den Nebenwirkungen erkennbar.

Polymorphismus

Es wurde beobachtet, dass Personen mit eingeschränkter CYP2C19-Funktion (poor metabolisers) eine bis zu doppelt so hohe Plasmakonzentration von Citalopram aufweisen wie Personen mit diesbezüglich hoher Stoffwechselrate (extensive metabolisers). Bei Personen mit eingeschränkter CYP2D6-Funktion wurde keine signifikante Änderung der Plasmakonzentration festgestellt (siehe Abschnitt 4.2).

Spezielle Patientengruppen:

Bei älteren Patienten wurden aufgrund eines verminderten Metabolismus längere Plasmahalbwertszeiten und eine geringere Clearance beobachtet. Die Elimination von Citalopram erfolgt bei Patienten mit Leberinsuffizienz langsamer. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion beträgt die Plasmahalbwertszeit von Citalopram ca. 3 Tage und die *Steady-State*-Plasmakonzentration 600 nmol/l.

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 20 ml/min) stehen nicht zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zur Karzinogenität lassen die präklinischen Daten keine Hinweise für ein spezielles Risiko für den Menschen erkennen. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an der Ratte wurde eine Phospholipidose in verschiedenen Organen beobachtet. Dieser für mehrere lipophile Amine bekannte Effekt war reversibel und nicht mit morphologischen und funktionellen Wirkungen verbunden. Die klinische Relevanz ist unklar. In Embryotoxizitätsstudien zeigten sich Skelettanomalien bei Ratten nach hohen maternal-toxischen Dosen. Diese Wirkungen waren möglicherweise eine Folge der pharmakologischen Eigenschaften oder ein indirekter Effekt der maternalen Toxizität. Peri- und postnatale Studien zeigten eine verminderte Überlebensrate der Nachkommen während der Stillzeit. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Mannitol (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid.

Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid (E171).

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

PVC/PVDC/Alu-Blisterpackungen

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

ALIUD PHARMA®

Citalopram AL 30 mg Filmtabletten

8. Zulassungsnummer

67591.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

27.04.2007

10. Stand der Information

November 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

November 2016