

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Citalopram Aristo® 10 mg Filmtabletten
 Citalopram Aristo® 20 mg Filmtabletten
 Citalopram Aristo® 40 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Citalopram (als Citalopramhydrobromid)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Citalopram Aristo® 10 mg Filmtabletten
 1 Filmtablette enthält 10 mg Citalopram als Citalopramhydrobromid.

Citalopram Aristo® 20 mg Filmtabletten
 1 Filmtablette enthält 20 mg Citalopram als Citalopramhydrobromid.

Citalopram Aristo® 40 mg Filmtabletten
 1 Filmtablette enthält 40 mg Citalopram als Citalopramhydrobromid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Citalopram Aristo® 10 mg Filmtabletten sind runde, weiße Filmtabletten.

Citalopram Aristo® 20 mg Filmtabletten sind runde, weiße Filmtabletten mit Bruchkerbe. (In der Gebrauchsinformation wird dem Patienten erläutert, wie er die Tablette teilen kann bzw. vorgeschlagen, einen Tabletten-teiler zu benutzen.)

Citalopram Aristo® 40 mg Filmtabletten sind runde, weiße Filmtabletten mit Kreuzbruchkerbe. (In der Gebrauchsinformation wird dem Patienten erläutert, wie er die Tablette teilen kann bzw. vorgeschlagen, einen Tabletten-teiler zu benutzen.)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Episoden einer Major Depression.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene:

Zur Behandlung von 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.

Dauer der Behandlung

Der antidepressive Effekt setzt normalerweise nach 2 bis 4 Wochen Behandlung ein. Die Therapie richtet sich nach der Symptomatik und muss daher über einen adäquaten Zeitraum, normalerweise für sechs Monate oder länger, durchgeführt werden, um einem eventuellen Rückfall vorzubeugen.

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 Aristo® sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter

18 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

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

Niereninsuffizienz

Bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Citalopram bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, siehe Abschnitt 5.2) wird nicht empfohlen, da keine Erfahrungen vorliegen.

Verringerte Verstoffwechslung über CYP2C19

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).

Art der Anwendung

Citalopram Aristo® kann als Einzeldosis zu jeder Tageszeit und unabhängig von der Nahrungsaufnahme mit reichlich Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) verabreicht werden.

Absetzsymptome bei Beendigung einer Behandlung mit SSRIs

Ein plötzliches Absetzen sollte vermieden werden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Citalopram Aristo® sollte die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzerscheinungen zu verringern (siehe Abschnitt 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

Citalopram ist kontraindiziert bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kombination mit Monoaminoxidase-Hemmern (einschließlich Selegilin in einer Dosierung von mehr als 10 mg pro Tag) oder innerhalb von zwei Wochen nach Beendigung einer Therapie mit irreversiblen MAO-Hemmern sowie nicht früher als einen Tag nach Absetzen von Moclobemid oder Selegilin. Nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers [RIMA] ist der in der Fachinformation für den RIMA beschriebene Zeitraum einzuhalten. Schwerwiegende und manchmal tödliche Reaktionen sind aufgetreten bei Patienten, die SSRIs zusam-

men mit MAO-Hemmern (auch Moclobemid, Linezolid oder Selegilin) erhalten haben. Eine Behandlung mit MAO-Hemmern darf frühestens eine Woche nach Absetzen von Citalopram Aristo® begonnen werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Serotonerge Arzneimittel

Citalopram Aristo® sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig mit serotonergen Wirkstoffen (z. B. Tramadol, Sumatriptan oder andere Triptane, Oxitriptan oder Tryptophan [Serotoninvorstufen]) behandelt werden, da dies zu einer Verstärkung serotonerger Effekte (Serotonin-Syndrom) führen kann (siehe auch Abschnitt 4.5).

Serotonin-Syndrom

Selten sind Fälle eines Serotonin-Syndroms bei Patienten aufgetreten, die SSRIs einnahmen. Eine Kombination verschiedener Symptome, die möglicherweise Hyperthermie, Muskelstarre, Tremor, Myoklonien, vegetative Instabilität mit möglicherweise rasch schwankenden Vitalparametern sowie mentale Veränderungen einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit, extreme Agitiertheit bis hin zu Delirium und Koma beinhalten, kann auf die Entwicklung dieses Krankheitsbildes hinweisen. Da ein Serotonin-Syndrom möglicherweise zu lebensbedrohlichen Zuständen führen kann, muss die Behandlung mit Citalopram Aristo® bei Auftreten solcher Symptome abgesetzt und eine unterstützende symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Es wurde gezeigt, dass Citalopram eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls verursachen kann. Seit der Markteinführung wurden Fälle von Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikulären Arrhythmien, einschließlich Torsade de Pointes, berichtet, und zwar überwiegend bei weiblichen Patienten, bei Patienten mit Hypokaliämie, vorbestehender QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit ausgeprägter Bradykardie oder bei Patienten mit kurz zurückliegendem akutem Myokardinfarkt oder dekompensierter Herzinsuffizienz.

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für maligne Arrhythmien und müssen korrigiert werden, bevor die Behandlung mit Citalopram begonnen wird.

Wenn Patienten mit klinisch stabilen Herzerkrankungen behandelt werden, sollte eine

Überprüfung des EKGs in Erwägung gezogen werden, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Citalopram Aristo® 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.

Leberfunktionsstörungen

Citalopram Aristo® sollte bei schweren Leberfunktionsstörungen nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da Citalopram überwiegend über die Leber ausgeschieden wird und es zu einer starken Erhöhung des Citalopram-Serumspiegels kommen kann. Deshalb ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion die Dosierung anzupassen und die Leberfunktion streng zu überwachen. Die Dosierung ist niedrig zu halten (siehe Abschnitt 4.2).

Niereninsuffizienz

Die Anwendung von Citalopram bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) wird nicht empfohlen, da keine Erfahrungen vorliegen. Bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Krampfanfälle

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

Diabetes

Bei diabetischen Patienten könnte die Behandlung mit einem SSRI die Blutzuckereinstellung beeinflussen. Die Dosis von Insulin und/oder oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln muss unter Umständen angepasst werden.

Hyponatriämie

Während der Behandlung mit Citalopram Aristo® wurden selten Fälle von Hyponatriämie berichtet, möglicherweise verursacht durch eine inadäquate Sekretion des Anti-

diuretischen Hormons (SIADH), die in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel war. Die meisten Berichte betrafen ältere Patienten, Patienten, die Diuretika einnahmen oder Patienten, die aus anderen Gründen einen Volumenmangel hatten. Das Risiko für eine Hyponatriämie scheint bei älteren weiblichen Patienten höher zu 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 Aristo® abzusetzen.

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 Aristo® 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 Aristo® 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.

Hämorrhagien

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (z. B. Citalopram) kam es selten zu verlängerter Blutungszeit und/oder hämorrhagischen Manifestationen (z. B. Ekchymosen, gynäkologischen Hämorrhagien, gastrointestinalen Blutungen und anderen Haut- oder Schleimhautblutungen) (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit anamnestisch bekannten Blutungsanomalien und während der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln mit Wirkung auf die Thrombozytenfunktion und Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

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

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

Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf, aber in sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen bei Patienten nach unbeabsichtigtem Auslassen einer Dosis berichtet. Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 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 Aristo® 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 SSRIs“ im Abschnitt 4.2).

EKT (Elektrokrampftherapie)

Es liegen zurzeit keine klinischen Prüfungen und nur wenige klinische Erfahrungen zum gleichzeitigen Einsatz von Citalopram Aristo® und Elektrokrampftherapie vor, so dass hier Vorsicht geboten ist.

Johanniskraut

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen kann bei gleichzeitiger Gabe von Citalopram und Johanniskrautpräparaten (*Hypericum perforatum*) erhöht sein. Daher sollten Citalopram Aristo® und Johanniskrautpräparate nicht zusammen eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Sonstige Bestandteile

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

(Zur Langzeitanwendung siehe Abschnitt 4.2)

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Kontraindizierte Kombinationen

MAO-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram Aristo® und irreversiblen MAO-Hemmern (Tranylcypromin) ebenso wie reversiblen selektiven MAO-A- (Moclobemid) und MAO-B-Hemmern (Selegilin) kann zu schweren Nebenwirkungen, einschließlich „Serotonin-Syndrom“ führen. Daher darf Citalopram Aristo® nicht in Kombination mit MAO-Hemmern (MAOI) [einschließlich Selegilin in einer Dosierung von mehr als 10 mg pro Tag] oder innerhalb von zwei Wochen nach Beendigung einer Therapie mit irreversiblen MAO-Hemmern sowie nicht früher als einen Tag nach Absetzen von Moclobemid oder Selegilin gegeben werden. Nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers [RIMA] ist der in der Fachinformation für den RIMA beschriebene Zeitraum einzuhalten. Eine Behandlung mit MAO-Hemmern darf frühestens eine Woche nach Absetzen von Citalopram Aristo® begonnen werden.

Schwerwiegende und manchmal tödliche Reaktionen sind aufgetreten bei Patienten, die SSRIs zusammen mit MAO-Hemmern (auch Moclobemid, Linezolid oder Selegilin) erhalten haben. Dies gilt auch für Patienten, die eine Therapie mit SSRIs kürzlich beendet und eine Therapie mit MAO-Hemmern begonnen haben. Zu den Symptomen einer solchen Wechselwirkung zählen: Hyperthermie, Muskelstarre, Myoklonien, vegetative Instabilität mit möglicherweise rasch schwankenden Vitalparametern sowie mentale Veränderungen einschließlich Verwirr-

heit, Reizbarkeit, extreme Agitiertheit bis hin zu Delirium und Koma (siehe Abschnitt 4.3).

Verlängerung des QT-Intervalls

Es wurden keine pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien zur Anwendung von Citalopram zusammen mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, durchgeführt. Ein additiver Effekt von Citalopram und diesen Arzneimitteln kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist die Gabe von Citalopram zusammen mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA und III, Antipsychotika (z. B. Phenothiazin-Derivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklischen Antidepressiva, bestimmten antimikrobiellen Wirkstoffen (z. B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Antimalariamittel, insbesondere Halofantrin), bestimmten Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin) usw., kontraindiziert.

Pimozid

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

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern

Johanniskraut

Die gleichzeitige Gabe von Citalopram und Johanniskrautpräparaten (*Hypericum perforatum*) ist wegen der erhöhten Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Pharmakokinetische Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.

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

Bei Patienten, die gleichzeitig mit serotonergen Wirkstoffen (z. B. Tramadol, 5-HT-Agonisten wie Sumatriptan, Oxitriptan [oder andere Triptanen] oder Tryptophan [Serotonin-vorstufen]) behandelt werden, sollte Citalopram Aristo® nicht angewendet werden, da dies zu einer Verstärkung serotonerger Effekte (Serotonin-Syndrom) führen kann (siehe auch Abschnitt 4.4).

Eine pharmakokinetische Interaktionsstudie mit Lithium und Citalopram zeigte keine pharmakokinetische Interaktion. In klinischen Studien, in denen Citalopram und Lithium gemeinsam angewendet wurden, fanden sich auch keine pharmakodynamischen Interaktionen. Trotzdem kann eine

pharmakodynamische Interaktion nicht gänzlich ausgeschlossen werden, da auch Lithium die serotonerge Neurotransmission steigert. Deshalb sollte die gleichzeitige Therapie mit diesen beiden Substanzen sorgfältig überwacht werden. Die regelmäßige Überwachung der Lithium-Serumspiegel sollte wie gewohnt fortgesetzt werden.

In klinischen Studien, in denen Citalopram zusammen mit einer Reihe anderer Substanzen (Benzodiazepine, Neuroleptika, Analgetika, Antihistaminika, Antihypertensiva, Beta-Blocker und andere Herz-Kreislaufpräparate) verabreicht wurde, waren keine pharmakodynamischen Interaktionen zu beobachten.

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).

Hämorrhagien

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen können, wie insbesondere Antikoagulantien und Arzneimitteln mit Wirkung auf die Thrombozytenfunktion (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika, Acetylsalicylsäure, Dipyridamol, atypische Antipsychotika, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva und Ticlopidin) (siehe Abschnitt 4.4).

EKT (Elektrokrampftherapie)

Es liegen zurzeit keine klinischen Studien und nur wenige klinische Erfahrungen zum gleichzeitigen Einsatz von Citalopram Aristo® und Elektrokrampftherapie vor.

Alkohol

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Citalopram und Alkohol konnten weder pharmakodynamische noch pharmakokinetische Interaktionen gezeigt werden. Dennoch sollte auf die gleichzeitige Anwendung von SSRIs und Alkohol verzichtet werden.

Arzneimittel, die die Krampfschwelle herabsetzen

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

Clozapin

Es wurden Wechselwirkungen zwischen Citalopram und Clozapin berichtet, die das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, die mit Clozapin verbunden sind, erhöhen können. Die Art dieser Wechselwirkungen ist nicht vollständig geklärt.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Interaktionsstudien konnten zeigen, dass Citalopram von CYP2C19 (ca. 60 %), CYP3A4 (ca. 30 %) und CYP2D6 (ca. 10 %) metabolisiert wird. Citalopram und Demethylcitalopram sind nur schwache Inhibitoren von CYP1A2, CYP2C19 und CYP2D6.

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Citalopram

Da Citalopram von mehr als einem Isoenzym des Cytochrom-P450-Systems metabolisiert wird, vermag die Hemmung eines einzelnen Cytochrom-P450-Isoenzyms durch andere Wirkstoffe aufgrund der Kompensation durch ein anderes Isoenzym die Citalopram-Clearance nicht nennenswert zu verringern.

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 Ketoconazol (wirkungsvoller CYP3A4-Inhibitor) änderte nicht die Pharmakokinetik von Citalopram.

Nahrung

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

Wirkung von Citalopram auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In einer pharmakokinetisch/pharmakodynamischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden wurde zwischen Citalopram (Steady State) und Metoprolol (Zugabe einer Einmaldosis) eine Verdoppelung der Metoprolol-Spiegel ohne statistisch signifikanten Anstieg der Wirkung der Metoprolol-Einmaldosis auf Blutdruck oder Herzrhythmus beobachtet. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Metoprolol und Citalopram. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

In *In-vitro*-Studien waren Citalopram und Demethylcitalopram 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 (Sparteïn, Imipramin, Amitriptylin, Risperidon) und CYP3A4-Substraten (Warfarin, Carbamazepin [und seinem Metaboliten Carbamazepin-Epoxid] und Triazolam) verabreicht wurde.

In einer Interaktionsstudie mit Citalopram und Carbamazepin (multiple dose) fand sich kein Anhalt für einen Effekt von Citalopram auf die Pharmakokinetik von Carbamazepin und dessen Metaboliten Carbamazepin-Epoxid.

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie verursachte Citalopram keinerlei Veränderung der Pharmakokinetik von Theophyllin, das von CYP1A2 in geringerem Maße metabolisiert wird als von CYP2E1 und CYP3A.

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

Pharmakokinetische Interaktionsstudien mit Levomepromazin (Prototyp der Phenothiazine) und Imipramin (Prototyp der trizyklischen Antidepressiva) zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionen.

Eine Interaktionsstudie mit Warfarin und Citalopram konnte zeigen, dass Citalopram wahrscheinlich keinerlei Einfluss auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin hat.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Citalopram bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten reproduktionstoxische Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Citalopram sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn bei eindeutiger Notwendigkeit und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung.

Fälle von Absetzerscheinungen 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 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 (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auf-

treten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko lag bei etwa 5 Fällen pro 1.000 Neugeborenen. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1.000 Neugeborenen auf.

Stillzeit

Citalopram geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Es sollte sorgfältig abgewogen werden, ob die Vorteile des Stillens die möglichen Nebenwirkungen beim Kind überwiegen. Vorsicht ist geboten.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Citalopram die Spermienqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Fallberichte in Zusammenhang mit einigen SSRIs haben gezeigt, dass die Wirkung auf die Spermienqualität beim Menschen reversibel ist.

Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.

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

Citalopram Aristo® hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Psychopharmaka können die Aufmerksamkeit und die Reaktionsfähigkeit einschränken. Dies kann entweder Ausdruck der Erkrankung oder der Medikation oder einer Kombination von beidem sein. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass diese Wirkungen auftreten können und ihre Verkehrstüchtigkeit oder ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann. Nicht ohne sicheren Halt arbeiten.

4.8 Nebenwirkungen

Die unter der Therapie mit Citalopram Aristo® beobachteten Nebenwirkungen sind in der Regel leicht und vorübergehend. Sie sind besonders in den ersten zwei Behandlungswochen zu beobachten und lassen mit Besserung der Depression gewöhnlich deutlich nach.

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

Nebenwirkungen, die für SSRIs bekannt sind und/oder, entweder aus doppelblinden placebo-kontrollierten klinischen Studien bei $\geq 1\%$ der Patienten oder nach der Markteinführung, auch für Citalopram berichtet wurden, sind im Folgenden nach Organklassen und Häufigkeiten aufgelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 5

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Allergische Reaktion
	nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Selten	Inadäquate ADH Sekretion (s. Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit, Gewichtsabnahme
	Gelegentlich	Gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme
	Selten	Hyponatriämie
	nicht bekannt	Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Agitiertheit, verringerte Libido, Ängstlichkeit, Nervosität, Verwirrtheit, anormale Träume, Konzentrationsstörungen, Frauen: Orgasmusstörungen
	Gelegentlich	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen, Manie, Euphorie
	nicht bekannt	Panikattacken, nächtliches Zähneknirschen, Ruhelosigkeit, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor
	Häufig	Geschmacksstörungen, Parästhesie, Schwindel, Aufmerksamkeitsstörungen, EPS-Störungen
	Gelegentlich	Synkope, Krampfanfälle
	Selten	Serotonin-Syndrom (s. Abschnitt 4.4), Grand mal Krampfanfall, Dyskinesien, psychomotorische Unruhe/Akathisie (s. Abschnitt 4.4)
	nicht bekannt	Bewegungsstörungen
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen
	Gelegentlich	Mydriasis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie, Herzklopfen
	Gelegentlich	Bradykardie
	nicht bekannt	QT-Verlängerung im EKG, ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de Pointes
Gefäßerkrankungen	Häufig	Lageabhängige Hypotonie
	Selten	Hämorrhagien
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Gähnen, Rhinitis
	Gelegentlich	Husten, Atemnot
	nicht bekannt	Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Mundtrockenheit, Übelkeit, Obstipation
	Häufig	Diarrhö, Erbrechen, Verdauungsstörungen, Flatulenz, vermehrter Speichelfluss, Abdominalschmerzen
	nicht bekannt	Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen)
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Ergebnisse von Leberfunktionstests anormal
	Selten	Hepatitis
	nicht bekannt	Pankreatitis

Fortsetzung auf Seite 6

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).

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.

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, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Durchfall, Herzklopfen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und länger andauern (siehe Abschnitt 4.4). Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Citalopram Aristo® 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,

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Vermehrtes Schwitzen
	Häufig	Juckreiz, Hautausschlag
	Gelegentlich	Purpura, Photosensibilität, Urtikaria, Hautausschlag
	Selten	Ekchymosen
	nicht bekannt	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Häufig	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Impotenz, Ejakulationsstörungen, ausbleibende Ejakulation
	Gelegentlich	Frauen: Menorrhagie
	nicht bekannt	Erhöhung des Prolaktinspiegels, Frauen: Metrorrhagie, Männer: Priapismus, Galaktorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Müdigkeit, gestörtes Allgemeinbefinden, Apathie, Fieber
	Gelegentlich	Ödeme

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).

Schwindel, Schenkelblock, QRS-Verlängerung, Hypertonie, Mydriasis, Torsade de pointes, Stupor, Zyanose, Schwitzen, Hyperventilation, Vorhof- und Kammerarrhythmien und Rhabdomyolyse. Über Todesfälle ist berichtet worden.

Therapie

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Luftwege sollten freigehalten werden, auf eine ausreichende Sauerstoffzufuhr und Atmung ist zu achten. Bei einer Beeinträchtigung des Bewusstseins sollte der Patient intubiert werden. Eine Magenspülung und der Einsatz von Aktivkohle sowie anderen osmotisch wirkenden Laxantien (wie Natriumsulfat) sind in Betracht zu ziehen. Die Magenspülung sollte nach oraler Einnahme so bald wie möglich durchgeführt werden. Empfohlen wird die Überwachung von Herzfunktion (EKG) und Vitalzeichen zusammen mit allgemeinen unterstützenden symptomorientierten Maßnahmen. Im Falle von Überdosierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz/Bradycardie, 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:**

Antidepressiva
Selektiver Serotoninwiederaufnahme-Hemmer
ATC-Code: N06AB04

Wirkungsmechanismus

Citalopram ist ein potenter Wiederaufnahmememmer von 5-Hydroxy-tryptamin (5-HT,

Serotonin). Citalopram ist ein sehr selektiver Serotonin-Wiederaufnahmememmer (SSRI) und hat keinen oder nur minimalen Effekt auf die Noradrenalin- (NA), Dopamin- (DA) und Gamma-Aminobuttersäure- (GABA) Aufnahme.

Eine Langzeitbehandlung induziert keine Toleranzentwicklung.

Citalopram hat keine oder nur eine sehr niedrige Affinität zu einer Reihe von anderen Rezeptoren, darunter 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ und D₂ Rezeptoren sowie alpha₁-, alpha₂-, beta-Adrenorezeptoren und Histamin H₁-, Benzodiazepin- und Opioidrezeptoren und cholinerge Rezeptoren vom Muskarin-Typ.

Die aktiven Metaboliten von Citalopram, die ihrerseits alle SSRIs mit jedoch geringerer Selektivität und Wirksamkeit sind, tragen nicht zum antidepressiven Gesamteffekt bei.

Klinische Wirksamkeit

Citalopram unterdrückt wie trizyklische Antidepressiva, andere SSRIs und MAO-Hemmer den REM-Schlaf und verlängert die Tiefschlafphasen. Dies gilt als Indikator für eine antidepressive Wirkung.

Obwohl Citalopram an Opioidrezeptoren nicht bindet, wird die analgetische Wirkung üblicherweise verwendeter Opioidanalgetika verstärkt.

Kognitive und psychomotorische Fähigkeiten werden durch Citalopram nicht beeinträchtigt. Allein und auch in Kombination mit Alkohol hat Citalopram keine oder nur minimale sedierende Eigenschaften.

In den Studien mit gesunden Probanden zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf kardiovaskuläre Parameter.

In Studien mit gesunden Probanden hatte Citalopram keinen Einfluss auf den Serumspiegel des Wachstumshormons.

Citalopram kann die Prolaktinspiegel erhöhen. Dies beruht auf einem prolaktinstimulierenden Effekt des Serotonins.

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 unabhängig von der Nahrungsaufnahme nahezu vollständig resorbiert (T_{max} durchschnittlich 3 h), die orale Bioverfügbarkeit beträgt etwa 80 %.

Verteilung

Nach Resorption beträgt das Verteilungsvolumen etwa 12–17 l/kg.

Die Plasmaproteinbindung für Citalopram und seine Hauptmetaboliten liegt unter 80 %.

Biotransformation

Citalopram wird zum aktiven Demethylcitalopram, Didemethylcitalopram, Citalopram-N-Oxid und einem inaktiven desaminierten Propionsäurederivat verstoffwechselt. Die aktiven Metaboliten sind ebenfalls SSRIs, aber schwächer wirksam als die Muttersubstanz. Unverändertes Citalopram überwiegt im Plasma.

Die Plasmakonzentrationen von Demethylcitalopram und Didemethylcitalopram betragen üblicherweise 30–50 % bzw. 5–10 % der Citalopram-Plasmakonzentration.

Die Biotransformation von Citalopram zu Demethylcitalopram ist CYP2C19 (ca. 60 %)-, CYP3A4 (ca. 30 %)- und CYP2D6 (ca. 10 %)-vermittelt.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 1,5 Tage, die systemische Citalopram-Plasma-Clearance (Cl_s) beträgt etwa 0,3–0,4 l/min, die orale Citalopram-Plasma-Clearance (Cl_{oral}) beträgt etwa 0,4 l/min.

Citalopram wird zu 85 % über die Leber und zu 15 % über die Nieren eliminiert. 12–23 % der Tagesdosis werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Die hepatische Clearance liegt bei etwa 0,3 l/min, die renale Clearance zwischen 0,05 und 0,08 l/min.

Linearität

Die Pharmakokinetik ist linear, die Plasmaspiegel sind nach 1–2 Wochen im Gleichgewicht. Durchschnittliche Plasmakonzentrationen von 300 nmol/l (165–405 nmol/l) werden nach oraler Applikation von täglich 40 mg erreicht.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Bei älteren Patienten wurden längere Halbwertszeiten (1,5–3,75 Tage) und verminderte Clearancewerte (0,08–0,3 l/min) als Ausdruck eines insgesamt reduzierten Metabolismus beobachtet. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen waren bei älteren Patienten doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten, die mit derselben Dosis behandelt worden waren.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird Citalopram langsamer eliminiert, Halbwertszeit und Plasmaspiegel sind im Vergleich zu normaler Leberfunktion um den Faktor zwei erhöht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die geringfügig verlangsamte renale Elimination bei Patienten mit leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz hat keinen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Citalopram. Zur Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine Erfahrungen vor.

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. Patienten mit verringerter Verstoffwechslung über CYP2C19 sollten zur Vorsicht mit einer Anfangsdosis von 10 mg täglich behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren 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 können möglicherweise eine Folge der pharmakologischen Aktivität oder ein indirekter Effekt der maternalen Toxizität sein. Peri- und postnatale Studien zeigten eine verminderte Überlebensrate der Nachkommen während der Stillzeit. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Citalopram zu einer Senkung des Fertilitätsindex und Trächtigkeitsindex führt, sowie zu einer Reduktion 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:

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
 mikrokristalline Cellulose (E 460)
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 572)

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)
 Macrogol 6000
 Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

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-Blister

Originalpackung mit 20 **N 1**, 50 **N 2** und 100 **N 3** Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Str. 8–10
 13435 Berlin
 Tel.: +49 30 71094 4200
 Fax: +49 30 71094 4250

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Citalopram Aristo® 10 mg Filmtabletten:
 66057.00.00

Citalopram Aristo® 20 mg Filmtabletten:
 66058.00.00

Citalopram Aristo® 40 mg Filmtabletten:
 66059.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Citalopram Aristo® 10 mg Filmtabletten:
 16.08.2006/11.04.2013

Citalopram Aristo® 20 mg Filmtabletten:
 16.08.2006/11.04.2013

Citalopram Aristo® 40 mg Filmtabletten:
 16.08.2006/11.04.2013

10. STAND DER INFORMATION

11/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin