

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL*Citalopram dura 10 mg Filmtabletten**Citalopram dura 20 mg Filmtabletten**Citalopram dura 40 mg Filmtabletten***2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG***Citalopram dura 10 mg Filmtabletten:*

1 Filmtablette enthält 10 mg Citalopram als Citalopramhydrobromid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 26,64 mg Lactose-Monohydrat.

Citalopram dura 20 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 20 mg Citalopram als Citalopramhydrobromid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 53,28 mg Lactose-Monohydrat.

Citalopram dura 40 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 40 mg Citalopram als Citalopramhydrobromid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 106,56 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform*Citalopram dura 10 mg Filmtabletten:*

Weiße, runde, normal konvexe Filmtablette mit Prägung „CM“ über „10“ auf der einen und „G“ auf der anderen Seite.

Citalopram dura 20 mg Filmtabletten:

Weiße, ovale Filmtablette mit Bruchrille sowie Prägung „CM“ und „20“ auf der einen und „G“ auf der anderen Seite.

Die Filmtablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

Citalopram dura 40 mg Filmtabletten:

Weiße, ovale normal konvexe Filmtablette mit Bruchrille sowie Prägung „CM“ und „40“ auf der einen und „G“ auf der anderen Seite.

Die Filmtablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Episoden einer Major Depression.
- Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Für die unterschiedlichen Dosierungen sollte die geeignete Tablettenstärke verschrieben werden.

DepressionenErwachsene:

Citalopram sollte in einer Einzeldosis von 20 mg pro Tag eingenommen werden.

Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden.

Eine antidepressive Wirkung ist nicht vor Ablauf von mindestens zwei Wochen nach Behandlungsbeginn zu erwarten. Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient 4 - 6 Monate beschwerdefrei ist, um einen ausreichenden Schutz vor einem möglichen Rückfall zu gewährleisten.

PanikstörungenErwachsene:

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.

Die maximale Wirksamkeit wird nach 3 Monaten erreicht. Eine Fortsetzung der Behandlung über mehrere Monate kann notwendig sein.

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 zu 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:

Für Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Daten zur Behandlung von Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) stehen nicht zur Verfügung.

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).

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.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

• MAO (Monoaminoxidase)-Hemmer:

Fälle schwerwiegender und bisweilen tödlicher Reaktionen wurden berichtet bei Patienten, die SSRI in Kombination mit einem Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer, einschließlich dem selektiven MAO-Hemmer Selegilin und dem reversiblen MAO-Hemmer (RIMA) Moclobemid erhielten und bei Patienten, die vor kurzem eine SSRI-Behandlung abgesetzt und eine Behandlung mit einem MAO-Hemmer begonnen haben. In einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin-Syndrom.

Citalopram darf nicht bei Patienten angewendet werden, die einen MAO-Hemmer, einschließlich Selegilin in einer Dosierung von mehr als 10 mg/Tag, einnehmen. Citalopram darf frühestens 14 Tage nach Absetzen der Therapie mit einem irreversiblen MAO-Hemmer gegeben werden. Nach Absetzen der Therapie mit einem reversiblen MAO-Hemmer (RIMA) muss die in der entsprechenden Fachinformation des RIMA vorgeschriebene Zeit eingehalten werden. Eine Therapie mit MAO-Hemmern oder RIMA darf frühestens 7 Tage nach Absetzen von Citalopram begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5).

• 5-HT Agonisten:

Die serotonerge Wirkung von Sumatriptan wird vermutlich durch selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) verstärkt. Bis zum Vorliegen weiterer Daten wird die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und 5-HT Agonisten, wie z.B. Sumatriptan, nicht empfohlen.

• Citalopram darf nicht zusammen mit Linezolid eingenommen werden, es sei denn, es besteht die Möglichkeit einer engmaschigen Überwachung des Blutdrucks (siehe Abschnitt 4.5).

• Citalopram darf nicht zusammen mit Pimozid eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

• Citalopram ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls oder angeborenem Long-QT-Syndrom.

• Citalopram ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Für die Behandlung von älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, siehe Abschnitt 4.2.

Kinder und Jugendliche 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 und kognitive Entwicklung sowie Verhaltensentwicklung.

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.

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.

Diabetes

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

Krampfanfälle

Während der Behandlung mit Antidepressiva besteht ein potenzielles Risiko für Krampfanfälle. Citalopram muss bei allen Patienten, bei denen Krampfanfälle auftreten, abgesetzt werden. Citalopram darf Patienten mit instabiler Epilepsie nicht gegeben werden, Patienten mit kontrollierter Epilepsie müssen sorgfältig überwacht werden. Bei einem Anstieg der Krampfhäufigkeit muss Citalopram abgesetzt werden.

Elektro-Krampf-Therapie (EKT)

Zur gleichzeitigen Behandlung mit SSRIs bei Elektro-Krampf-Therapie liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor, daher ist Vorsicht angebracht.

Manie

Citalopram muss bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit manisch-depressiver Erkrankung kann es zu einem Übergang in eine manische Phase kommen. Citalopram muss bei jedem Patienten, der in eine manische Phase eintritt, abgesetzt werden.

Psychose

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

Hämorrhagien

Im Zusammenhang mit SSRIs wurde über verlängerte Blutungszeit und/oder abnorme Blutungen wie Ekchymosen, Purpura, gynäkologische Hämorrhagien, gastrointestinale Blutungen und andere Haut- oder Schleimhautblutungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die mit Citalopram behandelt werden, ist insbesondere Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Gabe von oralen Antikoagulantien oder anderen Wirkstoffen, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen oder von denen bekannt ist, dass sie das Blutungsrisiko erhöhen können (wie atypische Antipsychotika, Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAIDs), Ticlopidin und Dipyridamol). Vorsicht ist auch bei der Behandlung von Patienten mit anamnestisch bekannten Blutungsstörungen geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Serotonin-Syndrom

Unter Behandlung mit SSRIs wurde in seltenen Fällen über ein Serotonin-Syndrom berichtet. Eine Kombination von Symptomen 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.

Serotonerg wirkende Arzneimittel

Gleichzeitige Anwendung von Citalopram mit serotonerg wirkenden Arzneimitteln wie Tramadol, Tryptophan, Oxitriptan, Sumatriptan oder anderen Triptanen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hyponatriämie

Selten wurde unter Behandlung mit SSRIs über Hyponatriämie – wahrscheinlich infolge einer inadäquaten ADH (anti-diuretisches Hormon)-Sekretion (SIADH) – berichtet, die im Allgemeinen nach Absetzen der Behandlung reversibel war. Ältere weibliche Patienten scheinen ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung einer Hyponatriämie zu haben.

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Bei gleichzeitiger Anwendung von Citalopram und pflanzlichen Zubereitungen,

die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können Nebenwirkungen häufiger auftreten. Daher soll eine gleichzeitige Einnahme von Citalopram und Johanniskraut vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Absetzreaktionen bei Beendigung einer SSRI-Behandlung

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

In einer klinischen Studie zur Rezidivprophylaxe mit Citalopram wurden unerwünschte Ereignisse nach Absetzen bei 40% der Patienten beobachtet gegenüber 20% der Patienten, die die Behandlung mit Citalopram fortsetzten.

Das Risiko von Absetzreaktionen kann von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich Dauer der Behandlung, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien und Stromschlaggefühlen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern, Verwirrung, Schwitzen und Kopfschmerzen, Durchfall, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und visuelle Störungen wurden nach Beendigung der Behandlung mit SSRIs/SNRI am häufigsten berichtet. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein.

Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf, aber in sehr seltenen Fällen 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 dura* die Dosis über einen

Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe Abschnitt 4.2 „Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung mit SSRIs“).

Verlängerung des QT-Intervalls

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

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

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

Wenn Patienten mit klinisch stabilen Herzerkrankungen behandelt werden, sollte eine Überprüfung des EKGs in Erwägung gezogen werden, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

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

Engwinkelglaukom

SSRIs, einschließlich Citalopram, können die Pupillengröße beeinflussen und zu einer Mydriasis führen. Hierdurch kann es zu einer Verengung des Augenwinkels und vor allem bei entsprechend veranlagten Patienten in der Folge zu einem erhöhten Augeninnendruck und einem Engwinkelglaukom kommen. Citalopram sollte deshalb bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder mit Glaukom in der Krankengeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

Paradoxe Angstsymptome

Bei einigen Patienten mit Panikstörungen können zu Beginn der Behandlung mit Antidepressiva verstärkte Angstsymptome auftreten. Diese paradoxe Reaktion klingt jedoch gewöhnlich innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen ab. Die Anfangsdosis sollte niedrig sein, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser paradoxen Angstsymptome zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile:

Citalopram dura Filmtabletten enthalten Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption, sollten *Citalopram dura* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Auf pharmakodynamischer Ebene wurden Fälle eines Serotonin-Syndroms bei gleichzeitiger Anwendung von Citalopram mit Moclobemid oder Buspiron dokumentiert.

Kontraindizierte Kombinationen

Verlängerung des QT-Intervalls

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

Pimozid

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis Pimozid 2 mg an Patienten, die mit 40 mg racemischem Citalopram pro Tag über 11 Tage behandelt wurden, führte zu einem – allerdings nicht über die gesamte Studie konstanten – Anstieg der AUC und C_{max} von Pimozid. Die gleichzeitige Anwendung von Pimozid und Citalopram führte zu einer mittleren Verlängerung des QTc-Intervalls von etwa 10 msec. Aufgrund der bei einer niedrigen Pimozid-Dosis beobachteten Wechselwirkung ist die gleichzeitige Anwendung von Pimozid kontraindiziert.

Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und MAO-Hemmern kann zu schweren Nebenwirkungen, einschließlich dem Serotonin-Syndrom führen (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen Berichte von schweren, gelegentlich tödlichen Nebenwirkungen bei Patienten vor, die selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) zusammen mit einem MAO-Hemmer (einschließlich

dem selektiven, irreversiblen MAO-Hemmer Selegilin, den selektiven, reversiblen MAO-Hemmern Linezolid und Moclobemid und bei Patienten, die vor kurzem einen SSRI abgesetzt und eine Behandlung mit einem MAO-Hemmer begonnen haben) eingenommen hatten. In einigen Fällen ähnelten die Symptome dem so genannten Serotonin-Syndrom. Zu den Symptomen einer Wirkstoffwechselwirkung mit einem MAO-Hemmer zählen: Agitiertheit, Tremor, Myoklonien und Hyperthermie.

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern

Selegilin (selektiver MAO-B-Hemmer)

Eine Studie zu pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Citalopram (20 mg täglich) und Selegilin (10 mg täglich) (einem selektiven MAO-B-Hemmer) zeigte keine klinisch relevanten Wechselwirkungen. Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und Selegilin (in einer Dosierung über 10 mg täglich) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Alkohol

Eine Kombination von Citalopram und Alkohol ist nicht ratsam. Klinische Studien zeigten jedoch keine unerwünschten pharmakodynamischen Interaktionen zwischen Citalopram und Alkohol.

Arzneimittel, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie hervorrufen

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

Serotonerg wirkende Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von serotonerg wirkenden Arzneimitteln (z.B. Tramadol, Tryptophan, Oxitriptan, Sumatriptan und anderen Triptanen) kann zu einer Verstärkung der mit 5-HT verbundenen Wirkungen führen. In Verbindung mit Triptanen besteht auch ein mögliches Risiko für eine Verengung der Koronargefäße und Hypertonie. Bis weitere Daten zur Verfügung stehen wird daher die gleichzeitige Gabe von Citalopram mit 5-HT-Agonisten wie Sumatriptan und anderen Triptanen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium und Tryptophan

In klinischen Studien, in denen Citalopram zusammen mit Lithium angewendet wurde, wurden keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Es gab jedoch Berichte über verstärkte Effekte bei gleichzeitiger Gabe von SSRIs mit Lithium oder Tryptophan. Daher ist bei der gleichzeitigen Behandlung mit Citalopram und diesen Arzneimitteln Vorsicht anzuraten.

Die Lithiumspiegel sollten wie gewohnt regelmäßig kontrolliert werden.

Johanniskraut (Hypericum perforatum)

Bei gleichzeitiger Anwendung von SSRIs und pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können Nebenwirkungen häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Es liegen keine Untersuchungen zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen vor.

Blutungen

Vorsicht ist angebracht bei Patienten, die gleichzeitig mit Antikoagulantien, mit Arzneimitteln welche die Thrombozytenfunktion beeinflussen wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs), Acetylsalicylsäure, Dipyridamol und Ticlopidin oder anderen Arzneimitteln, die das Risiko einer Blutung erhöhen können (z.B. atypische Antipsychotika), behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

EKT (Elektro-Krampf-Therapie)

Es liegen keine klinischen Studien zu Nutzen und Risiken der Kombination einer Elektrokrampftherapie (EKT) und Citalopram vor (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, welche die Krampfschwelle herabsetzen

Citalopram kann die Krampfschwelle herabsetzen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn gleichzeitig Arzneimittel angewendet werden, die ebenfalls die Krampfschwelle erniedrigen können (wie z.B. Antidepressiva, SSRIs, Neuroleptika, Thioxanthene und Butyrophenone, Mefloquin, Bupropion und Tramadol).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Biotransformation von Citalopram zu Demethylcitalopram wird über die Isoenzyme CYP2C19 (ca. 38%), CYP3A4 (ca. 31%) und CYP2D6 (ca. 31%) des Cytochrom-P450-Systems vermittelt. Da Citalopram über mehr als ein CYP-Enzym verstoffwechselt wird, ist eine Hemmung seiner Biotransformation weniger wahrscheinlich, da die Hemmung eines Enzyms durch ein anderes Enzym kompensiert werden könnte. Die Wahrscheinlichkeit, dass es bei der gleichzeitigen Anwendung von Citalopram mit anderen Arzneimitteln in der klinischen Praxis zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen kommt, ist sehr gering.

Nahrung

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

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Citalopram

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (potenter CYP3A4-Hemmer) hat

keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Citalopram.

Eine Studie zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Lithium und Citalopram zeigte keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen (siehe auch weiter oben).

Die gleichzeitige Gabe von Escitalopram (dem aktiven Enantiomer von Citalopram) mit 30 mg Omeprazol (ein CYP2C19-Hemmer) einmal täglich führte zu einem moderaten Anstieg der Plasmakonzentration von Escitalopram (etwa 50%). Folglich ist Vorsicht angebracht, wenn Citalopram zusammen mit CYP2C19-Hemmern (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin verabreicht wird. Eine Anpassung der Dosis von Citalopram kann erforderlich sein.

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.

Einfluss von Citalopram auf andere Arzneimittel

Metoprolol

Vorsicht ist geboten, wenn Citalopram zusammen mit Arzneimitteln gegeben wird, die hauptsächlich durch das Enzym CYP2D6 verstoffwechselt werden und die eine geringe therapeutische Breite haben wie z.B. Flecainid, Propafenon und Metoprolol (wenn bei Herzinsuffizienz eingesetzt) oder bestimmte ZNS-wirksame Arzneimittel, die hauptsächlich über CYP2D6 verstoffwechselt werden, z.B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Neuroleptika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein. Die gleichzeitige Anwendung mit Metoprolol führte zu einem 2-fachen Anstieg der Plasmaspiegel von Metoprolol, jedoch nicht zu einer statistisch bedeutenden Verstärkung der Wirkung von Metoprolol auf Blutdruck und Herzrhythmus.

Eine Studie mit gesunden Probanden zu pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Citalopram und Metoprolol (einem CYP2D6-Substrat) zeigte einen 2-fachen Anstieg der Metoprolol-Konzentrationen, aber keine statistisch bedeutende Verstärkung der Wirkung von Metoprolol auf Blutdruck und Herzfrequenz.

Der hemmende Effekt von Citalopram und Demethylcitalopram auf CYP2C9, CYP2E1 und CYP3A4 ist zu vernachlässigen. Cita-

lupram und Demethylcitalopram sind im Vergleich zu anderen, als starke Hemmer bekannten SSRIs nur schwache CYP1A2-, CYP2C19- und CYP2D6-Hemmer.

Levomepromazin, Digoxin, Carbamazepin

Es wurden keine oder nur sehr geringfügige, klinisch unbedeutende Veränderungen bei gleichzeitiger Gabe von Citalopram mit Substraten von CYP1A2 (Clozapin und Theophyllin), CYP2C9 (Warfarin), CYP2C19 (Imipramin und Mephenytoin), CYP2D6 (Spartein, Imipramin, Amitriptylin, Risperidon) und CYP3A4 (Warfarin, Carbamazepin [und seinem Metaboliten Carbamazepin-Epoxid] und Triazolam) beobachtet.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Citalopram und Levomepromazin oder Digoxin wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung beobachtet (ein Hinweis darauf, dass Citalopram P-Glycoprotein weder induziert noch hemmt).

Desipramin, Imipramin

In einer pharmakokinetischen Studie wurde keine gegenseitige Beeinflussung von Citalopram- und Imipraminspiegel gezeigt, obwohl der Plasmaspiegel von Desipramin, des Hauptmetaboliten von Imipramin, erhöht war. Bei Kombination von Desipramin mit Citalopram wurde ein Anstieg der Desipramin-Konzentration im Plasma beobachtet. Ein Herabsetzen der Dosis von Desipramin kann erforderlich sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Veröffentlichte Daten zur Anwendung von Citalopram bei schwangeren Frauen (mehr als 2.500 Schwangerschaften) zeigen keine Missbildungen beim Feten oder Neugeborenen. Dennoch sollte Citalopram während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden und wenn dies unbedingt erforderlich ist.

Die Neugeborenen sollten speziell überwacht werden, wenn die Mutter Citalopram bis in die Spätschwangerschaft, vor allem im letzten Drittel, eingenommen hat. Abruptes Absetzen während der Schwangerschaft sollte vermieden werden.

Die folgenden Symptome können beim Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter SSRI/SNRI bis in die Spätschwangerschaft eingenommen hat: Atemnot, Cyanose, Apnoe, Krampfanfälle, Schwankungen der Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Trinken, Erbrechen, Hypoglykämie, Muskelhypertonie, Muskelhypotonie, Hyperreflexie, Tremor, nervöses Zittern, Reizbarkeit, Lethargie,

anhaltendes Schreien, Schläfrigkeit und Schwierigkeiten beim Schlafen. Diese Symptome können entweder auf eine serotonerge Wirkung oder auf Absetzerscheinungen hinweisen. In der Mehrzahl der Fälle beginnen die Komplikationen direkt 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 Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko lag bei etwa 5 Fällen pro 1000 Schwangerschaften. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1000 Schwangerschaften auf.

Stillzeit

Citalopram geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Der gestillte Säugling erhält schätzungsweise etwa 5 % der gewichtsbezogenen maternalen Tagesdosis (in mg/kg). Bei den Säuglingen wurden keine oder nur geringfügige Ereignisse beobachtet. Die vorliegenden Daten sind jedoch für eine Risikobewertung nicht ausreichend. Vorsicht ist geboten.

Fertilität beim Mann

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

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

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

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

Citalopram hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Psychoaktive Arzneimittel können die Urteilsfähigkeit und die Reaktionsfähigkeit mindern. Die Patienten sollten hierüber informiert und darauf hingewiesen werden, dass ihre Verkehrstüchtigkeit oder ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Die unter der Therapie mit Citalopram beobachteten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht und vorübergehend. Sie sind besonders in den ersten ein oder zwei Behandlungswochen zu be-

obachten und klingen mit Besserung der Depression gewöhnlich ab. Die Nebenwirkungen werden gemäß der MedDRA Terminologie wiedergegeben.

Für die folgenden Nebenwirkungen wurde eine Dosisabhängigkeit beobachtet: verstärktes Schwitzen, Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Diarrhoe, Übelkeit und Müdigkeit.

Die Tabelle auf Seite 6 zeigt den Anteil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Verbindung mit SSRIs und/oder Citalopram, die bei entweder ≥ 1 % der Patienten in doppelblinden placebokontrollierten Studien oder nach Marktzulassung beobachtet wurden. Die Häufigkeiten sind definiert als:

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 ($< 1/10.000$),
Häufigkeit unbekannt (auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Klasseneffekte (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 und 5.1).

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit SSRIs:

Das Absetzen von Citalopram führt, insbesondere wenn es abrupt geschieht, häufig zu Absetzreaktionen. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien und Stromschlaggefühl), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhoe und Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen wurden berichtet. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einigen Patienten können sie

Fachinformation

Citalopram dura[®] 10 mg/- 20 mg/- 40 mg
 Mylan dura

Tabelle: Nebenwirkungen

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit unbekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
				Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems				
				Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen				
				Inadäquate ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
	Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit	Appetitzunahme, Gewichtszunahme	Hyponatriämie	Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen				
	Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen, abnorme Träume, Amnesie, Angst, Libidoabnahme, Anorexie, Apathie, Verwirrtheit, Agitiertheit, Nervosität, Orgasmusstörungen (Frauen)	Euphorie, Libidosteigerung, Aggressivität, Depersonalisation, Halluzination, Manie		Panikattacken (diese Symptome können mit der Grunderkrankung zusammenhängen), Suizidgedanken, suizidales Verhalten ¹ , Bruxismus, Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit	Migräne, Parästhesien, Tremor, Schwindel, Aufmerksamkeitsstörungen	Synkope	Grand mal-Anfälle, Dyskinesie, Geschmacksstörungen	Choreoathetose, Krampfanfälle, Serotonin-Syndrom, extrapyramidale Störungen, Akathisie, Bewegungsstörungen
Augenerkrankungen				
Akkommodationsstörungen		Pupillenerweiterung		Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
	Tinnitus			
Herzerkrankungen				
Palpitationen		Bradykardie, Tachykardie		EKG QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen				
	Hypotonie, Hypertonie		Blutungen	orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums				
	Rhinitis, Sinusitis, Gähnen	Husten		Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes				
Übelkeit, Mundtrockenheit	Dyspepsie, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Flatulenz, erhöhter Speichelfluss, Diarrhoe, Obstipation			Gastrointestinale Blutungen (einschließlich Rektalblutungen)
Leber- und Gallenerkrankungen				
			Hepatitis	Cholestase, Leberfunktionsstörung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
vermehrtes Schwitzen	Pruritus	Photosensitivität, Urtikaria, Alopezie, Exanthem, Purpura		Angioödem, Ekchymose

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Citalopram dura 10 mg/- 20 mg/- 40 mg 201401 (0)

Januar 2014

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit unbekannt
Skelettmuskulatur-, und Bindegewebserkrankungen				
	Myalgie, Arthralgie			
Erkrankung der Nieren und Harnwege				
	Miktionsstörungen, Polyurie	Harnverhalt		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Ausbleiben der Ejakulation, Orgasmusstörungen bei der Frau, Dysmenorrhoe, Impotenz, Ejakulationsstörungen	Frauen: Menorrhagie		Männer: Priapismus, Galaktorrhoe Frauen: Metrorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Asthenie	Müdigkeit	Unwohlsein, Ödeme	Fieber	
¹ Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten während der Therapie mit Citalopram oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden.				

jedoch schwerwiegend sein und länger andauern (siehe Abschnitt 4.4). Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit *Citalopram dura* 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 mit Citalopram sind begrenzt, und in vielen Fällen besteht eine gleichzeitige Überdosierung mit anderen Arzneimitteln/Alkohol. Tödlich verlaufende Fälle einer Überdosierung mit Citalopram allein wurden dokumentiert; in der Mehrzahl der tödlich verlaufenden Fälle lagen jedoch auch Überdosierungen mit anderen Arzneimitteln vor.

Symptome

Die folgenden Symptome wurden nach Überdosierung mit Citalopram beobachtet: Krampfanfälle, Tachykardie, Schläfrigkeit, Anfälle, Verlängerung des QT-Intervalls, Koma, Erbrechen, Tremor, Hypotonie, Herzstillstand, Übelkeit, Serotonin-Syndrom (besonders dann, wenn andere Substanzen gleichzeitig eingenommen wurden), Schwitzen, Agitiertheit, Bradykardie, Schwindel, Schenkelblock, QRS-Verbreiterung, Hypertonie, Mydriasis,

Torsade de pointes, Stupor, Schweißausbrüche, Zyanose, Hyperventilation und atriale und ventrikuläre Arrhythmie.

Behandlungsplanung

Ein gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung erfolgt symptomatisch und unterstützend. Aktivkohle, ein osmotisch wirksames Laxans (z.B. Natriumsulfat) und eine Magenspülung sollten in Erwägung 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: selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
ATC Code: N06AB04

Citalopram ist ein potenter Serotonin (5-HT)-Wiederaufnahme-Hemmer. Während der Langzeitbehandlung mit Citalopram entwickelt sich keine Toleranz gegenüber der 5-HT-Wiederaufnahmehemmung.

Citalopram ist der selektivste SSRI, der bisher beschrieben wurde, mit einem nur minimalen Effekt auf die Aufnahme von Noradrenalin (NA), Dopamin (DA) und Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Citalopram zeigt zu einer Reihe von Rezeptoren keine oder eine nur geringe Affinität, darunter 5-HT_{1A}- und 5-HT₂-Rezeptoren, Dopaminrezeptoren D₁ und D₂, α₁-, α₂- und β-Adrenorezeptoren, Histaminrezeptor H₁, cholinerge Muskarinre-

zeptoren, Benzodiazepin- und Opioidrezeptoren und unterscheidet sich damit von vielen anderen tricyclischen Antidepressiva und einigen anderen SSRIs. Die fehlende Rezeptoraffinität wurde in einer Reihe von *in vitro*-Funktionstests an isolierten Organen sowie *in vivo*-Funktionstests bestätigt. Die fehlende Wirkung auf diese Rezeptoren könnte die unter Behandlung mit Citalopram niedrigere Inzidenz üblicher Nebenwirkungen, wie z.B. Mundtrockenheit, Blasen- und Darmbeschwerden, verschwommenes Sehen, Sedierung, Kardiotoxizität oder orthostatische Hypotonie, erklären.

Wie tricyclische Antidepressiva, andere SSRIs und MAO-Hemmer unterdrückt Citalopram den REM-Schlaf und verstärkt die Tiefschlafphase mit langsamen EEG-Wellen (slow-wave sleep). Die Unterdrückung des REM (rapid eye movement)-Schlafs gilt als Prädiktor für eine antidepressive Aktivität. Obwohl Citalopram nicht an Opioidrezeptoren bindet, steigert es die antinozizeptive Wirkung gängiger Opioidanalgetika. Nach Gabe von Citalopram wurde eine Verstärkung einer d-Amphetamin-bedingten Hyperaktivität beobachtet.

Alle Hauptmetaboliten von Citalopram sind ebenfalls SSRIs. Sie haben jedoch eine niedrigere Wirksamkeit und Selektivität als Citalopram, aber eine höhere Selektivität als viele der anderen SSRIs. Die Metaboliten leisten keinen Beitrag zur allgemeinen antidepressiven Wirkung.

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).

Citalopram dura[®] 10 mg/- 20 mg/- 40 mg**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption:

Citalopram wird fast vollständig und unabhängig von der Nahrungsaufnahme resorbiert (T_{max} im Durchschnitt/Mittel 3,8 Stunden). Die orale Bioverfügbarkeit beträgt ca. 80%.

Verteilung:

Das scheinbare Verteilungsvolumen ($V_{d\beta}$) beträgt ca. 12,3 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Citalopram und seinen Hauptmetaboliten liegt unter 80%.

Biotransformation:

Citalopram wird zu den aktiven Metaboliten Demethylcitalopram, Didemethylcitalopram, Citalopram-N-Oxid und einem pharmakologisch inaktiven desaminierten Propionsäurederivat verstoffwechselt. Die aktiven Metaboliten sind ebenfalls SSRIs, wenn auch schwächer als die Muttersubstanz. Im Plasma liegt Citalopram vorwiegend unverändert vor. Das hauptsächlich metabolisierende Enzym ist CYP2C19. Eine Beteiligung von CYP3A4 und CYP2D6 ist möglich.

Elimination:

Die Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2\beta}$) beträgt ca. 1,5 Tage, die systemische Citalopram-Plasma-Clearance (Cl_s) ca. 0,33 l/min und die orale Plasma-Clearance (Cl_{oral}) beträgt ca. 0,41 l/min.

Citalopram wird vorwiegend hepatisch eliminiert (85%), der restliche Teil (15%) renal. Ca. 12% - 23% der Tagesdosis wird unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Die hepatische (residuelle) Clearance beträgt ca. 0,35 l/min, die renale Clearance ca. 0,068 l/min.

Die Kinetik ist linear. Steady state-Konzentrationen im Plasma werden nach 1 - 2 Wochen erreicht. Bei einer Dosis von 40 mg pro Tag wird eine durchschnittliche Plasmakonzentration von 250 nmol/l (100 - 500 nmol/l) erreicht. Es ist keine klare Beziehung zwischen den Citalopram-Plasmaspiegeln und der therapeutischen Wirkung oder den Nebenwirkungen erkennbar.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre):

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

Leberinsuffizienz:

Die Elimination von Citalopram erfolgt bei Patienten mit Leberinsuffizienz langsamer. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Citalopram ca. doppelt so lang und die steady state-Plasmakonzentration bei einer bestimmten Dosis doppelt so hoch.

Niereninsuffizienz:

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz erfolgt die Elimination von Citalopram langsamer ohne größere Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Citalopram. Zurzeit liegen keinen Erkenntnisse zur Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <20 ml/min) vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur chronischen Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Karzinogenität wurde bei Versuchstieren kein Hinweis auf eine besondere Gefährdung des Menschen gefunden.

In Studien zur chronischen Toxizität an der Ratte wurde eine Phospholipidose in mehreren Organen beobachtet. Dieser, für mehrere lipophile Amine bekannte Effekt war reversibel und nicht verbunden mit morphologischen und funktionellen Wirkungen. Die klinische Relevanz ist unklar.

Embryotoxizitätsstudien an der Ratte zeigten Skelettanomalien nach maternal-toxischen Dosen. Diese Wirkungen sind möglicherweise eine Folge der pharmakologischen Wirkung 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

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Crospovidon
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Titandioxid (E 171)
Lactose-Monohydrat
Macrogol 4000
Hypromellose (E 464)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine speziellen Anforderungen an die Lagerung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**Citalopram dura 10 mg Filmtabletten:**

PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen in Packungsgrößen mit 20, 50 und 100 Filmtabletten.

Citalopram dura 20 mg Filmtabletten:

PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen in Packungsgrößen mit 20, 30, 50 und 100 Filmtabletten.

Citalopram dura 40 mg Filmtabletten:

PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen in Packungsgrößen mit 30, 50 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

Telefon: (0 61 51) 95 12-0
Telefax: (0 61 51) 95 12-4 71

E-Mail: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Citalopram dura 10 mg Filmtabletten:
55313.00.00

Citalopram dura 20 mg Filmtabletten:
55313.01.00

Citalopram dura 40 mg Filmtabletten:
55313.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Citalopram dura 10 mg Filmtabletten:
29. April 2003 / 13. März 2007

Citalopram dura 20 mg Filmtabletten:
29. April 2003 / 13. März 2007

Citalopram dura 40 mg Filmtabletten:
30. August 2004 / 13. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig