


Mylan dura
Citalopram dura® 30 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Citalopram dura 30 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 37,485 mg Citalopramhydrobromid (entsprechend 30 mg Citalopram)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, weiße Tabletten mit Bruchrille und 9 mm Durchmesser.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung depressiver Erkrankungen und Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene:

- Zur Behandlung von Depressionen

Dosierung:

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.

- Zur Behandlung von Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie

Dosierung:

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

Ältere Patienten (> 65 Jahre):

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

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre):

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

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.

Leberinsuffizienz:

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

Verringerte Verstoffwechslung über 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 dura 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 dura* 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 kleineren Schritten zu reduzieren.

4.3 Gegenanzeigen

Citalopram dura 30 mg 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 entsprechenden Fachinformation für den RIMA beschriebene Zeitraum einzuhalten. Schwerwiegende und manchmal tödliche Reaktionen sind aufgetreten bei Patienten, die SSRIs zusammen mit MAO-Hemmern (auch Moclobemid, Linezolid oder Selegilin) erhalten haben. Eine Behandlung mit MAO-Hemmern darf frühestens eine Woche nach Absetzen von *Citalopram dura* begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitiger Behandlung mit Linezolid, es sei denn, es besteht die Möglichkeit einer engmaschigen Überwachung 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).

- gleichzeitiger Behandlung mit Pimozid (siehe auch 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.

Serotonerge Arzneimittel

Citalopram dura 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 dura* 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

Citalopram dura® 30 mg



Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren:

Citalopram dura 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 dura 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 potentielles Risiko bei der Behandlung mit einem Antidepressivum dar. **Citalopram dura** 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 dura** 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 dura** wurden selten Fälle von Hyponatriämie berichtet, möglicherweise verursacht durch eine inadäquate Sekretion des Antidiuretischen Hormons (SIADH), die in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel war. 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 dura** abzusetzen.

Paradoxe Angstsymptome

Bei einigen Patienten mit Panikstörungen treten zu Behandlungsbeginn verstärkte Angstsymptome auf. Diese Symptome verschwinden jedoch meistens nach 14-tägiger Behandlung von selbst. Zur Verringerung dieser paradoxen Angstsymptome wird eine niedrige Anfangsdosis von 10 mg in der 1. Behandlungswoche empfohlen.

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 dura** 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.

Psychose

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

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.

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 dura** 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 dura** 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**

dura 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 Augenwinkels führen, wodurch der Augeninnendruck steigen und sich ein Engwinkelglaukom entwickeln kann. Daher ist bei Patienten mit einem Engwinkelglaukom oder einem Glaukom in der Vorgeschichte Vorsicht geboten, wenn Citalopram angewendet wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Interaktionen

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

- Kontraindizierte Kombinationen

MAO-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von **Citalopram dura** und irreversiblen MAO-Hemmern (Tranlylcypromin) ebenso wie reversiblen selektiven MAO-A (Moclobemid) und MAO-B-Hemmern (Selegilin) kann zu schweren Nebenwirkungen, einschließlich „Serotonin-Syndrom“ führen. Daher darf **Citalopram dura** 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 dura** 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 Verwirrtheit, 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, Antimalaria-Mittel, 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 QTc-Intervalls um ungefähr 10 msec. Aufgrund der bereits bei einer geringen Pimozid-Dosis beobachteten Wechselwirkung ist die gleichzeitige Gabe von Citalopram und Pimozid kontraindiziert.

- Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern

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 [Serotoninvorstufen]) behandelt werden, sollte **Citalopram dura** nicht angewendet werden, da dies zu einer Verstärkung serotonerger Effekte (Serotonin-Syndrom) führen kann (siehe 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 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).

Hämorrhagien

Vorsicht ist geboten bei Patienten die gleichzeitig mit Antikoagulantien und Arzneimitteln mit Wirkung auf die Thrombozytenfunktion (z.B. nichtsteroidale Antiphlogistika (NSARs)), Acetylsalicylsäure, Dipyridamol und Ticlopidin oder anderen Arzneimitteln (atypische Antipsychotika), die das Risiko einer Blutung erhöhen können, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

EKT (Elektrokrampftherapie)

Es liegen zurzeit keine klinischen Studien und nur wenige klinische Erfahrungen zum gleichzeitigen Einsatz von **Citalopram dura** 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 [SSRI] Trizyklika, Neuroleptika [Phenothiazide, 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 Interaktionen

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

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

- Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Citalopram

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (potenter CYP3A4-Inhibitor) hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Citalopram.

Citalopram dura[®] 30 mg



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

Cimetidin

Cimetidin (ein potenter Inhibitor von CYP2D6, 3A4 und 1A2) verursachte einen moderaten Anstieg der durchschnittlichen Steady-state-Plasmaspiegel von Citalopram. Vorsicht ist daher geboten, wenn Citalopram gleichzeitig mit Cimetidin angewendet wird. Die gleichzeitige Gabe von Escitalopram (dem aktiven Enantiomer von Citalopram) mit 30 mg Omeprazol (ein CYP2C19-Inhibitor) einmal täglich führte zu einem moderaten Anstieg der Plasmakonzentration von Escitalopram (ca. 50%). Folglich ist Vorsicht angebracht, wenn Citalopram zusammen mit CYP2C19 Inhibitoren (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin verabreicht wird. Eine Dosis-Anpassung kann erforderlich sein.

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.

- Einfluss von Citalopram auf andere Arzneimittel

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. Citalopram 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 (Sparteïn, Imipramin, Amitriptylin, Risperidon) und CYP3A4 (Warfarin, Carbamazepin [und seinem Metaboliten Carbamazepin-Epoxid] und Triazolam) beobachtet.

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 wurde keine gegenseitige Beeinflussung von Citalopram- und Imipraminspiegeln 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. Die Reduktion 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 SSRIs/SNRIs bis in die späten Stadien der Schwangerschaft eingenommen hat: 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 Auftreten 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. 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 das Bedienen von Maschinen

Citalopram 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 und ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann. Nicht ohne sicheren Halt arbeiten.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Die Tabelle auf Seite 5 zeigt den Anteil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Verbindung mit SSRIs und/oder Citalopram, die bei entweder $\geq 1\%$ 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 Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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.

Fachinformation

 Mylan dura

Citalopram dura® 30 mg

Tabelle: Nebenwirkungen

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
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), suizidale Gedanken, 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
Skelettmuskulatur-, und Bindegeweberkrankungen		Myalgie, Arthralgie			
Erkrankung der Nieren und Harnwege		Miktionsstörungen, Polyurie	Harnverhalt		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Orgasmusstörungen bei der Frau, Dysmenorrhoe, Impotenz, Ejakulationsstörungen	Frauen: Menorrhagie		Männer: Priapismus, Galaktorrhoe Frauen: Metrorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Astenie	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 (siehe Abschnitt 4.4).

Citalopram dura[®] 30 mg



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 dura* 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, Diarrhoe und Palpitationen, 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 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

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

Therapie

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 wer-

den. 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: Antidepressiva / Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

ATC-Code: N06A B04

Wirkmechanismus

Citalopram ist ein potenter Wiederaufnahmehemmer von 5-Hydroxy-tryptamin (5-HT, Serotonin). Citalopram ist ein sehr selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (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 ca. 80%.

Verteilung

Nach Resorption beträgt das Verteilungsvolumen etwa 12 - 17 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von 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 zur Karzinogenität lassen die präklinischen Daten keine Hinweise für ein spezielles Risiko für den Menschen erkennen. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an der Ratte wurde eine Phospholipidose in verschiedenen Organen beobachtet. Dieser für mehrere lipophile Amine bekannte Effekt war reversibel und nicht mit morphologischen und funktionellen Wirkungen verbunden. Die klinische Relevanz ist unklar. In Embryotoxizitätsstudien zeigten sich Skelettanomalien bei Ratten nach hohen maternal-toxischen Dosen. Diese Wirkungen 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**Kern:

Mannitol (E 421)
mikrokristalline Cellulose (E 460)
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (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-Blisterpackungen

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0
Telefax: (06151) 95 12-471

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

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

67589.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

27.04.2007

10. STAND DER INFORMATION

September 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig