Citalopram Actavis 20 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 24,99 mg Citalopramhydrobromid, entsprechend 20 mg Citalopram.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Citalopram Actavis 10 mg:
Runde, bikonvexe, weiße Filmtabletten, 6 mm, ohne Bruchkerbe.

Citalopram Actavis 20 mg:
Runde, bikonvexe, weiße Filmtabletten, 8 mm, beidseitig mit Bruchkerbe und Seitenkerben.

Citalopram Actavis 40 mg:
Runde, bikonvexe, weiße Filmtabletten, 10 mm, beidseitig mit Bruchkerbe und Seitenkerben.
Die 20 mg- und 40 mg-Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung einer Major Depression und als Erhaltungstherapie zur Vermeidung eines möglichen Rückfalls/Rezidivs
- Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Citalopram Actavis sollte als orale Einzeldosis entweder morgens oder abends verabreicht werden. Die Tabletten werden mit oder unabhängig von den Mahlzeiten, jedoch immer mit Flüssigkeit eingenommen.

Erwachsene:

Behandlung der Depression
Citalopram sollte in einer Einzeldosis von 20 mg täglich eingenommen werden.
Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg täglich erhöht werden.
Nach Einleitung der Therapie ist erst nach mindestens zwei Wochen eine antidepressive Wirkung zu erwarten. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis der Patient über 4 – 6 Monate symptomfrei ist.

Behandlung der Panikstörung
Eine orale Einzeldosis von 10 mg wird in der ersten Anwendungswoche empfohlen, bevor die Dosis auf 20 mg täglich erhöht wird. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg täglich gesteigert werden.
Es kann bis zu 3 Monaten dauern, bis sich ein maximales therapeutisches Ansprechen zeigt. Die Therapie muss möglicherweise über einen Zeitraum von mehreren Monaten durchgeführt werden. Zur Behandlung über einen Zeitraum von 6 Monaten hinaus, liegen nur ungenügende Daten aus Wirksamkeitsstudien vor.

Ältere Patienten (>65 Jahre):
Bei älteren Patienten sollte die Dosis auf die Hälfte der empfohlenen Dosis reduziert werden, z.B 10 mg bis 20 mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis bei Älteren beträgt 20 mg täglich.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren:
Citalopram Actavis wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion:
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen erforderlich (Kreatinin-Clearance <30 ml/ min, siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion:
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 10 mg täglich in den ersten zwei Behandlungswochen empfohlen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich gesteigert werden. Bei Patienten mit hochgradiger Leberfunktionsstörung ist Vorsicht und besondere Sorgfalt bei der Dosissteigerung geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit verringerter Verstoffwechselung über CYP2C19:
Eine Anfangsdosis von 10 mg täglich wird während der ersten zwei Wochen der Behandlung bei Patienten empfohlen, von denen eine verringerte Verstoffwechselung über CYP2C19 bekannt ist. Die Dosis kann auf maximal 20 mg täglich je nach individuellem Ansprechen des Patienten erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung:

Ein plötzlicher Abbruch der Behandlung sollte vermieden werden. Beim Absetzen einer Behandlung mit Citalopram sollte die Dosis über mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzsymptomen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Wenn nach einer Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung unerträgliche Symptome auftreten, sollte erwogen werden, die zuvor verordnete Dosierung erneut anzuwenden. Anschließend kann der Arzt die Dosisreduktion fortführen, jedoch in kleineren Schritten.
Für die verschiedenen Dosierungen sollten Tabletten in den geeigneten Wirkstärken verordnet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Citalopram oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).
- MAO-Hemmer (Monoaminooxidase-Hemmer)
  - In einigen Fällen traten Symptome auf, die denen des Serotonin-Syndroms ähnelten.
  - Citalopram sollte nicht in Dosen von über 10 mg pro Tag an Patienten verabreicht werden, die Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), einschließlich Selegilin, anwenden.
- Citalopram sollte bis vierzehn Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers nicht angewendet werden; beim reversiblen Monoaminooxidase-Typ-A-Hemmer (MAO-A) ist der in der entsprechenden Fachinformation des MAO-A-Hemmers vorgeschriebene Zeitraum einzuhalten. Eine Behandlung mit MAO-Hemmern sollte frühestens 7 Tage nach Absetzen von Citalopram erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).
- Die Anwendung von Citalopram ist kontraindiziert in Kombination mit Linezolid, es sein denn, die notwendigen Einrichtungen für eine engmaschige Blutdrucküberwachung und -kontrolle stehen zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.5).
- Citalopram ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung bzw. angeborenem sog. Long-QT-Syndrom.
- Citalopram ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Citalopram sollte in der kleinsten effektiven Dosis verordnet werden, um dem Risiko einer Überdosierung vorzubeugen.
Zur Behandlung von älteren Patienten und Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen siehe Abschnitt 4.2.

Die folgenden besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten allgemein für die Arzneimittelklasse der SSRIs (selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer):

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Citalopram Actavis soll nicht zur Behandlung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

Paradoxe Angstsymptome

Bei einigen Patienten mit Panikstörung können zu Beginn der Behandlung mit Antidepressiva verstärkt Angstsymptome auftreten. Diese paradoxe Reaktion klingt jedoch meistens innerhalb einer zwei-wöchigen Behandlung von selbst ab. Zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit einer anxiogenen Wirkung, wird eine niedrigere Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Krampfanfälle

Bei Antidepressiva besteht das Risiko epileptischer Krampfanfälle. Citalopram sollte abgesetzt werden, wenn bei einem Patienten Anfälle zum ersten Mal auftreten oder wenn es einen Anstieg der Anfallshäufigkeit (bei Patienten mit einer früheren Diagnose der Epilepsie) gibt. Die Gabe von SSRIs bei Patienten mit instabiler Epilepsie sollte vermieden werden und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollten sorgfältig überwacht werden.

Manie

SSRIs sollten bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Anamnese nur mit Vorsicht angewendet werden. .Sollte der Patient während der Therapie in eine manische Phase geraten, ist der SSRI abzusetzen.

Diabetes

Bei Diabetikern kann die Behandlung mit SSRIs die Kontrolle der Zuckerwerte (Hypo- oder Hyperglykämie) verändern. Es ist möglich, dass die Insulindosis bzw. die Dosis oraler Antidiabetika angepasst

werden muss.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizide (suizidale Ereignisse) verbunden. Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während den ersten Wochen der Behandlung auftritt, sollen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Citalopram Actavis verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse einhergehen. Zusätzlich können diese Ereignisse zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen sollen daher die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden, wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen. Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Selbstmordgedanken oder -versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo.

Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, solle im speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden.

Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

Akathisie/psychomotorische Unruhe

Die Anwendung von SSRIs/SNRIs wurde mit der Entwicklung einer Akathisie in Verbindung gebracht, was durch eine subjektiv als unangenehme oder belastende Ruhelosigkeit und Bewegungsdrang gekennzeichnet ist und oft einhergeht mit derUnfähigkeit, ruhig zu sitzen oder zu stehen. Das Auftreten ist in den ersten Wochen der Behandlung am wahrscheinlichsten. Bei Patienten, die diese Symptome entwickeln, kann eine Dosiserhöhung nachteilig sein.

Hyponatriämie

Hyponatriämie, wahrscheinlich aufgrund von inadäquater antidiuretischer Hormon (SIADH)-Sekretion, ist unter der Therapie mit SSRIs selten als Nebenwirkung beschrieben worden, und ist im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie reversibel. Vorsicht ist geboten bei Risikopatienten, wie älteren Patienten oder Patienten mit Zirrhose, oder wenn gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt wird, die eine Hyponatriämie verursachen können. Ältere Patientinnen scheinen besonders gefährdet zu sein.

Hämorrhagie

Es liegen Berichte über pathologische Hautblutungen wie z.B. Ekchymosen und Purpura unter SSRI-Therapie vor. (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit SSRIs orale Antikoagulanzien, Arzneimittel die bekanntermaßen die Thrombozytentätigkeit beeinträchtigen (dies sind z.B. atypische Antipsychotika und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAIDs), Ticlopin und Dipyridamol) einnehmen, und bei Patienten mit bekannten Blutgerinnungsstörungen (siehe Abschnitt 4.5).

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Citalopram und Arzneimitteln mit serotonergem Effekt, wie Sumatriptan, andere Triptane, Tramadol und Tryptophan.

Es sind seltene Fällen von Patienten berichtet worden, die bei gleichzeitiger Anwendung von SSRIs und serotonerg wirkenden Arzneimitteln ein Serotonin-Syndrom entwickelten. Eine Kombination verschiedener Symptome wie Agitiertheit, Tremor, Myoklonien und Hyperthermie kann auf die Entwicklung dieses Syndroms hindeuten. Bei Auftreten dieser Symptome sollte die Behandlung mit dem SSRI und dem sertonergen Arzneimittel sofort abgesetzt werden und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Johanniskraut

Die gleichzeitige Verwendung von Johanniskrautprodukten (Hypericum perforatum) und SSRIs kann zu einem Ansteigen der Nebenwirkungen führen. Citalopram darf daher nicht zusammen mit Johanniskraut-haltigen Präparaten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Elektrokrampftherapie (EKT)

Es liegen zurzeit nur wenige klinische Erfahrungen zum gleichzeitigen Einsatz von SSRIs und Elektrokrampftherapie vor; so dass hier Vorsicht geboten ist.

Psychosen

Bei der Behandlung von psychotischen Patienten mit depressiven Episoden können sich die psychoti-

schen Symptome verschlimmern.

Niereninsuffizienz

Die Anwendung von Citalopram bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/ min) wird nicht empfohlen, da für die Anwendung bei diesen Patienten keine Daten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird eine Herabsetzung der Dosierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2); die Leberfunktion muss durch engmaschige Kontrollen überwacht werden.

Dosistitration

Zu Beginn der Behandlung können Insomnie und Agitiertheit auftreten. Eine Dosistitration kann hilfreich sein.

QT-Intervall-Verlängerung

Citalopram verursacht nachweislich eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls. Fälle von QT-Verlängerung und ventrikulärer Arrhythmie einschließlich Torsade de pointes wurden nach Markteinführung überwiegend bei weiblichen Patienten, Patienten mit Hypokaliämie oder Patienten mit vorbestehender QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen beobachtet (siehe Abschnitte 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

Vorsicht ist bei Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie bzw. bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder dekompensierter Herzinsuffizienz geboten.

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für maligne Herzrhythmusstörungen und sollten vor Einleitung der Behandlung mit Citalopram korrigiert werden.

Wenn Patienten mit stabiler Herzerkrankung behandelt werden, ist die Durchführung eines EKG vor Behandlungsbeginn zu erwägen.

Wenn Symptome einer kardialen Arrhythmie während der Behandlung auftreten, ist die Behandlung abzubrechen und ein EKG durchzuführen.

Absetzsymptome bei Therapieabbruch

Wenn die Behandlung beendet wird, sind Absetzsymptome häufig, insbesondere bei einem plötzlichen Abbruch der Therapie (siehe Abschnitt 4.8). In einer Rückfall-Präventionsstudie mit Citalopram wurden nach Absetzen der aktiven Citalopram-Behandlung bei 40% der Patienten Nebenwirkungen beobachtet; bei Patienten, die Citalopram fortsetzten, waren es 20%.

Das Risiko von Absetzsymptomen kann von verschiedenen Faktoren einschließlich der Dauer und der Dosierung der Therapie sowie der Geschwindigkeit der Dosisreduktion abhängig sein. Die am häufigsten berichteten Reaktionen sind Schwindelgefühl, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien und elektroschock-ähnlicher Empfindungen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Unruhe oder Angstgefühl, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhö, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mittelschwer, bei einigen Patienten können sie aber auch mit stärkerer Intensität auftreten. Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach der Beendigung der Behandlung auf, es gab aber auch sehr seltene Berichte von solchen Symptomen bei Patienten, die versehentlich eine Dosis ausgelassen hatten.

Im Allgemeinen sind diese Symptome vorübergehend und klingen innerhalb von zwei Wochen ab, obwohl sie bei einigen Patienten aber auch länger bestehen bleiben können (2 bis 3 Monate oder länger). Es ist daher ratsam, bei Beendigung der Therapie die Citalopram-Dosis schrittweise über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten, angepasst an die Bedürfnisse des Patienten, zu verringern (siehe "Absetzsymptome bei Therapieabbruch", Abschnitt 4.2).

Engwinkelglaukom

SSRIs, einschließlich Citalopram, können die Pupillengröße beeinflussen und eine Mydriasis verursachen. Infolge dieser mydriatischen Wirkung kann sich, insbesondere bei prädisponierten Patienten, der Kammerwinkel im Auge verengen; dies führt zu einem erhöhten Augeninnendruck und möglicherweise zu einem Engwinkelglaukom. Citalopram ist daher bei Patienten mit bestehendem Engwinkelglaukom oder anamnestisch bekanntem Glaukom mit Vorsicht anzuwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen:

MAO-Hemmer

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

Fälle von schweren, zum Teil tödlich verlaufenden Reaktionen wurden bei Patienten, die einen SSRI in Kombination mit einem Monoaminooxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), erhalten hatten, berichtet. Diese Reaktionen wurden bei Kombination mit dem irreversiblen MAO-Hemmer Selegilin als auch den reversiblen MAO-Hemmern Linezolid und Moclobemid und bei Patienten, die kurz nach Absetzen

eines SSRI eine MAO-Therapie begannen, beobachtet.
Fälle von Serotonin-Syndrom durch eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Citalopram und Moclobemid wurden berichtet.
In einigen Fällen traten ähnliche Symptome wie beim Serotonin-Syndrom auf. Symptome eines Serotonin-Syndroms sind: Hyperthermie, Tremor, Diaphorese, Rigidität, Myoklonus, autonome Instabilität mit möglichen raschen Schwankungen der Vitalzeichen, Verwirrung, Reizbarkeit und Agitiertheit. Ohne medizinische Intervention kann dieser Zustand zu Rhabdomyolyse, zentraler Hyperthermie mit Multiorganversagen, Delirium und Koma führen.

QT-Intervall-Verlängerung

Es wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Studien über die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, durchgeführt. Ein additiver Effekt von Citalopram und diesen Arzneimitteln kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung von Citalopram mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Klasse-IA- und -III-Antiarrhythmika, Antipsychotika (z. B. Phenothiazinderivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, bestimmte Antibiotika (z. B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin i.v., Pentamidin, Anti-Malariamittel, wie vor allem Halofantrin), bestimmte Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin) etc., kontraindiziert.

Pimozid

Bei Patienten, die mit racemischem Citalopram in einer Dosis von 40 mg pro Tag über 11 Tage behandelt wurden, zeigte sich nach einer Einzeldosis von 2 mg Pimozid eine Erhöhung von AUC und C_{max} von Pimozid, die aber nicht allgemein während der gesamten Studie auftrat. Die gleichzeitige Verabreichung von Pimozid und Citalopram verursachte eine mittlere Verlängerung des QTc-Intervalls um etwa 10 msec. Da diese Wechselwirkung sogar bei einer sehr geringen Dosis von Pimozid auftrat, ist die gleichzeitige Verabreichung von Citalopram und Pimozid kontraindiziert.

Kombinationen, die mit Vorsicht anzuwenden sind:

Buspiron

Fälle von Serotonin-Syndrom durch eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Citalopram und Buspiron wurden berichtet.

Selegilin (selektiver MAO-B-Hemmer)

Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Wechselwirkungsstudie mit gleichzeitig verabreichtem Citalopram (20 mg täglich) und Selegilin, einem selektiven MAO-B-Hemmer (10 mg täglich) zeigte keine klinisch relevanten Wechselwirkungen. Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und Selegilin (in Dosen über 10 mg täglich) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Serotonerge Arzneimittel

Lithium und Tryptophan: In klinischen Studien, in denen Citalopram zusammen mit Lithium verabreicht wurde, wurden keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen festgestellt. Es liegen jedoch Berichte über eine Verstärkung der serotonergen Wirkung bei gleichzeitiger Gabe von SSRIs mit Lithium oder Tryptophan vor; daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Citalopram und diesen Wirkstoffen Vorsicht geboten. Eine routinemäßige Überwachung der Lithiumspiegel sollte wie üblich fortgesetzt werden.
Die gleichzeitige Verabreichung von Citalopram mit serotonerg wirkenden Arzneimitteln (einschließlich Sumatriptan oder anderer Triptane, Tramadol und Linezolid) kann mit 5-HT-assozierten Wirkungen einhergehen. Bis weitere Daten vorliegen, wird die gleichzeitige Anwendung von Citalopram mit 5-HT-Agonisten wie Sumatriptan oder anderen Triptanen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Johanniskraut

Aufgrund von pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen SSRIs und dem pflanzlichen Arzneimittel Johanniskraut (Hypericum perforatum) können verstärkt unerwünschte Wirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Pharmakokinetische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

Hämorrhagie

Vorsicht ist angebracht bei Patienten, die gleichzeitig mit Antikoagulanzien (wie Warfarin), mit Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen (wie nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel [NSAIDs], Acetylsalicylsäure, Dipyridamol und Ticlopidin) oder mit anderen Arzneimitteln (z.B. atypischen Antipsychotika), die das Risiko einer Hämorrhagie erhöhen, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Elektrokrampftherapie (EKT)

Es gibt keine Studiendaten über Risiko oder Nutzen eines gleichzeitigen Einsatzes von Elektrokrampftherapie (EKT) und Citalopram (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Zwischen Citalopram und Alkohol konnten keine pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen nachgewiesen werden. Eine Kombination von Citalopram und Alkohol ist jedoch nicht ratsam.

Arzneimittel, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen, ist Vorsicht geboten, da in dieser Situation das Risiko für maligne Arrhythmien erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen

SSRIs können die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen. Vorsicht ist daher bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln geboten, die ebenfalls die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen (z.B. Antidepressiva [SSRIs], Neuroleptika [Butyrophenone, Thioxanthene], Mefloquin, Bupropion und Tramadol).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Biotransformation von Citalopram zu Demethylcitalopram wird durch die Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems CYP2C19 (zu etwa 38%), CYP3A4 (zu etwa 31%) und CYP2D6 (zu etwa 31%) vermittelt. Die Tatsache, dass für die Metabolisierung von Citalopram mehr als ein CYP-Enzym verantwortlich ist, lässt vermuten, dass die Hemmung der Biotranformation von Citalopram nicht gelingen kann, da die Blockade eines Enzyms durch ein anderes Enzym kompensiert wird. Es ist daher unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Gabe von Citalopram mit anderen Arzneimitteln in der klinischen Praxis zu pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen führen wird.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Citalopram

Cimetidin

Cimetidin (ein wirksamer CYP2D6-, CYP3A4- und CYP1A2-Inhibitor) führte zu einer leichten Erhöhung der durchschnittlichen Steady-State-Konzentrationen von Citalopram. Bei der Verabreichung von Citalopram in Kombination mit Cimetidin ist Vorsicht geboten. Eine Dosierungsanpassung kann erforderlich sein.

Omeprazol und andere CYP2C19-Hemmer

Die gleichzeitige Gabe von Escitalopram (das aktive Enantiomer von Citalopram) mit einmal täglich 30 mg Omeprazol (einem CYP2C19-Hemmer) führte zu einer mäßigen Erhöhung (etwa 50%) der Plasmakonzentrationen von Escitalopram. Vorsicht ist daher geboten bei gleichzeitiger Verabreichung mit CYP2C19-Hemmern (wie z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin). Eine Reduktion der Citalopram-Dosis kann in Abhängigkeit von den auftretenden Nebenwirkungen, die während einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen Arzneimitteln festgestellt werden, eventuell erforderlich sein.

Auswirkung von Citalopram auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Im Vergleich zu anderen SSRIs, die als signifikante Inhibitoren von CYP gelten, ist die inhibitorische Wirkung von Citalopram und Demethylcitalopram auf die Isoenzyme CYP2C9, CYP2E1 und CYP3A4 vernachlässigbar und auf die Isoenzyme CYP1A2, CYP2C19 und CYP2D6 nur schwach.

Deshalb wurden keine oder nur sehr geringe pharmakokinetische Veränderungen beobachtet, wenn Citalopram gemeinsam mit CYP1A2-Substraten (Clozapin und Theophyllin), CYP2C9 (Warfarin); CYP2C19 (Imipramin und Mephenytoin); CYP2D6 (Spartein, Imipramin, Amitriptylin, Risperidon) und CYP3A4 (Warfarin, Carbamazepin (und dessen Metaboliten Carbamazepinepoxid) und Triazolam) verabreicht wurde.

Metoprolol

Escitalopram (das aktive Enantiomer von Citalopram) ist ein Inhibitor des Enzyms CYP2D6. Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Gabe von Citalopram mit Arzneimitteln geboten, wenn diese hauptsächlich über dieses Enzym metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, z.B. Flecainid, Propafenon und Metoprolol (bei der Behandlung der Herzinsuffizienz), oder mit bestimmten ZNS-wirksamen Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden, z.B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Neuroleptika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein. Die gleichzeitige Verabreichung mit Metoprolol führte zu einer Verdopplung des Metoprolol-Plasmaspiegels, aber nicht zu einer statistisch signifikant erhöhten Wirkung von Metoprolol auf Blutdruck oder Herzfrequenz.

Lithium und Tryptophan

Es gibt keine pharmakokinetische Interaktion zwischen Lithium und Citalopram. Es gibt jedoch Berichte über eine Verstärkung des serotonergen Effektes bei gleichzeitiger Gabe von SSRIs mit Lithium oder Tryptophan. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Citalopram und diesen Wirkstoffen Vorsicht geboten. Die routinemäßige Überwachung des Lithiumspiegels sollte wie üblich fortgesetzt werden.

Imipramin und Desipramin

In einer pharmakokinetischen Studie konnte keine gegenseitige Beeinflussung der Plasmaspiegel von Citalopram und Imipramin gezeigt werden, obwohl der Plasmaspiegel von Desipramin, dem Hauptmetaboliten von Imipramin, erhöht war. Bei der Kombination von Desipramin mit Citalopram wurde ein Anstieg der Desipramin-Konzentration im Plasma beobachtet. Eine Reduktion der Desipramin-Dosis kann notwendig sein.

Levomepromazin, Digoxin,

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Citalopram und Levomepromazin oder Digoxin (was darauf hindeutet, dass Citalopram das P-Glycoprotein weder induziert noch hemmt) beobachtet.

Nahrung

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

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

Schwangerschaft

Eine große Menge an gesammelten Daten mit Schwangeren (über 2500 exponierte Schwangerschaften) ergab keine Fetotoxizität oder neonatale Toxizität. Unter Berücksichtigung der unten aufgeführten Aspekte kann Citalopram bei klinischer Notwendigkeit in der Schwangerschaft angewendet werden.

Bei der Anwendung von SSRIs am Ende der Schwangerschaft sind Fälle von Absetzsymptomen beim Neugeborenen beschrieben worden. Neugeborene sollten überwacht werden, wenn die Mutter Citalopram bis in späte Abschnitte der Schwangerschaft, insbesondere im dritten Trimenon, angewendet hat. Ein plötzlicher Abbruch der Behandlung sollte während der Schwangerschaft vermieden werden.

Die folgenden Symptome können beim Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter in späten Abschnitten der Schwangerschaft mit SSRIs/SNRIs behandelt wurde: Atemnot, Zyanose, Apnoen, Krampfanfälle, Temperaturschwankungen, Trinkschwäche, Erbrechen, Hypoglykämie, Muskelhypertonie, Muskelhypotonie, Hyperreflexie, Tremor, Zittrigkeit, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Bei diesen Symptomen kann es sich entweder um serotonerge Effekte oder Absetzsymptome handeln. In der Mehrzahl der Fälle beginnen die Komplikationen sofort oder sehr bald (< 24 Stunden) nach der Geburt.

Stillzeit

Citalopram wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Es wird geschätzt, dass ein gestillter Säugling etwa 5% der gewichtsgezogenen maternalen Tagesdosis (in mg/kg) erhält. Keine oder nur geringfügige Nebenwirkungen wurden bei gestillten Säuglingen beobachtet. Jedoch sind die vorliegenden Informationen bezüglich eines Risikos für das Kind nicht ausreichend. Vorsicht wird angeraten. Die Vorteile des Stillens sollten gegenüber den potentiellen Nebenwirkungen für das Kind überwiegen.

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

Citalopram Actavis hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Psychoaktive Arzneimittel können die Urteils- und die Reaktionsfähigkeit in Notfallsituationen einschränken.

Die Patienten sollten auf diese Wirkungen hingewiesen und vor einer Beeinträchtigung ihrer Verkehrstüchtigkeit und ihrer Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die beobachteten Nebenwirkungen von Citalopram sind in der Regel leicht und vorübergehend. Sie treten besonders häufig in den ersten Behandlungswochen auf und werden mit Besserung der Depression gewöhnlich schwächer.

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

Die nachfolgende Tabelle beschreibt die Häufigkeiten von unerwünschten Nebenwirkungen mit SSRIs und/oder Citalopram, die bei ≥1% der Patienten entweder in doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Prüfungen oder in der Zeit nach Markteinführung beobachtet wurden. Die Häufigkeiten werden gemäß MedDRA definiert wie folgt:

Sehr häufig: (≥1/10

Häufig: (≥1/100; <1/10)

Gelegentlich: (≥1/1.000; <1/100)

Selten: (≥1/10.000; <1/1.000)

Sehr selten: (<1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Häufigkeit	***Bevorzugte Bezeichnung***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Hypersensititvität, anaphylaktische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	
Nicht bekannt	Inadäquate ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Anorexie
Gelegentlich	Gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme
Selten	Hyponatriämie
Nicht bekannt	Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Agitiertheit, verringerte Libido, Ängstlichkeit, Nervosität, Verwirrtheit, Schlafstörungen, Aufmerksamkeitsstörung, Orgasmusstörung bei der Frau, ungewöhnliche Träume, Apathie
Gelegentlich	Aggression, Depersonalisierung, Halluzination, Manie, Euphorie, gesteigerte Libido
Nicht bekannt	Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten, Panikattacken, Zähneknirschen, Rastlosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Somnolenz, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen,
Häufig	Parästhesien, Migräne, Amnesie, Tremor, Schwindelgefühl, Aufmerksamkeitsstörung
Gelegentlich	Synkope
Selten	Grand-mal-Krampfanfall, Dyskinesie, Störung des Geschmacksempfindens
Nicht bekannt	Bewegungsstörungen, Krampfanfälle, extrapyramidale Störungen, Akathisie, Serotonin-Syndrom
Augenerkrankungen	
Sehr häufig	Akkommodationsstörungen
Gelegentlich	Mydriasis
Nicht bekannt	Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Palpitationen
Gelegentlich	Tachykardie, Bradykarie
Nicht bekannt	QT-Verlängerung1, supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie
Selten	Hämorrhagie
Nicht bekannt	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Gähnen, Rhinitis, Sinusitis
Gelegentlich	Husten
Nicht bekannt	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Mundtrockenheit, Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Flatulenz, erhöhter Speichelfluss, Geschmacksstörungen, Diarrhö, Obstipation
Nicht bekannt	Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektaler Blutungen)
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhte Leberenzymwerte
Selten	Hepatitis
Nicht bekannt	Abnorme Leberfunktionswerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Pruritus
Gelegentlich	Urtikaria, Alopezie, Purpura, Photosensibilität, Exanthem

Nicht bekannt	Ekchymosen, Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:	
Häufig	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Miktionsstörungen, Polyurie
Gelegentlich	Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Impotenz, Ejakulationsstörungen, Ejakulationsversagen, bei der Frau: Dysmenorrhö
Gelegentlich	Bei der Frau: Menorrhagie
Nicht bekannt	Bei der Frau: Metrorrhagie; beim Mann: Priapismus, Galaktorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Asthenie
Häufig	Müdigkeit
Gelegentlich	Ödeme, Unwohlsein
Selten	Pyrexie

Patientenanzahl: Citalopram/Placebo = 1346/545

[1] Fälle von QT-Verlängerung und ventrikulärer Arrhythmie einschließlich Torsade de pointes wurden nach Markteinführung überwiegend bei weiblichen Patienten, Patienten mit Hypokaliämie oder Patienten mit vorbestehender QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen beobachtet (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 und 5.1).

[2] Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Citalopram oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung

Das Absetzen von SSRIs/SNRIs (insbesondere plötzliches Absetzen) führt im Allgemeinen zu Absetzsymptomen. Schwindelgefühl, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien und elektroschockähnlicher Empfindungen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Unruhe oder Angstgefühl, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhö, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Ereignisse leicht bis mittelschwer und vorübergehend, bei einigen Patienten können sie aber auch stärker und/oder länger auftreten. Daher ist es ratsam, dass die Beendigung der Therapie ausschleichend erfolgt, wenn die Behandlung nicht mehr erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Klasseneffekte

Epidemiologische Studien, die hauptsächlich an Patienten im Alter von 50 Jahren und älter durchgeführt wurden, zeigen ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche bei Patienten, die selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) oder trizyklische Antidepressiva (TCAs) einnehmen.
Der Mechanismus, der diesem Risiko zugrunde liegt, ist unbekannt.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/.

4.9 Überdosierung

Toxizität

Zur Überdosierungen mit Citalopram gibt es nur wenige klinische Daten und viele dieser Fälle beinhalten gleichzeitige Überdosierungen anderer Arzneimittel. In der Mehrzahl der Fälle wurden leichte oder gar keine Symtome berichtet. Von Überdosierungen mit Citalopram alleine mit tödlichem Ausgang wurde selten berichtet. Die Mehrzahl der Fälle ging einher mit Überdosierungen von Begleitmedikationen.

Symptome

Die folgenden Überdosierungssymptome mit Citalopram wurden berichtet: Krampfanfälle, Tachykardie, Somnolenz, verlängertes QT-Intervall, Koma, Erbrechen, Tremor, Hypotonie, Synkope, Herzstillstand, Übelkeit, Serotonin-Syndrom, Agitiertheit, Bradykardie, Schwindelgefühl, Schenkelblock, Verlängerung der QRS-Strecke, Hypertonie, Mydriasis, Torsade de Pointes, Stupor, Schwitzen, Änderun-

gen des mentalen Status, Zyanose, Hyperventilation, neuromuskuläre Hyperaktivität, Hyperpyrexie, atriale und ventrikuläre Arrhythmien.

Behandlung

Es ist kein spezifisches Antidot für Citalopram bekannt. Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Aktivkohle und ein osmotisch wirkendes Laxativum (wie Natriumsulfat) können verabreicht werden und eine Magenspülung ist in Betracht zu ziehen. Bei beeinträchtigtem Bewusstsein sollte der Patient intubiert werden. EKG und Vitalzeichen sind zu überwachen.

Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz/Bradyarrhythmien, bei Patienten mit QT-verlängernder Begleitmedikation oder bei Patienten mit verändertem Stoffwechsel, z. B. bei Leberfunktionsstörungen, ist eine EKG-Überwachung im Falle einer Überdosierung ratsam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

ATC-Code: N06AB04

Citalopram ist ein Antidepressivum mit potenter und selektiver Hemmung der Aufnahme von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin)

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Effekte

Es tritt während einer Langzeitbehandlung keine Toleranz im Hinblick auf die Hemmung der Aufnahme von 5-HT durch Citalopram auf. Die antidepressive Wirkung hängt wahrscheinlich mit der spezifischen Hemmung der Aufnahme von Serotonin in die Nervenzellen des Gehirns zusammen.

Citalopram hat nahezu keine Auswirkung auf die neuronale Aufnahme von Noradrenalin, Dopamin und Gamma-Aminobuttersäure. Citalopram weist keine oder nur sehr geringe Affinität zu cholinergen, histaminergen und verschiedenen adrenergen, serotonergen und dopaminergen Rezeptoren auf.

Citalopram ist ein bizyklisches Isobenzofuran-Derivat, das chemisch nicht mit trizyklischen, tetrazyklischen oder anderen verfügbaren Antidepressiva verwandt ist. Die Hauptmetaboliten von Citalopram sind ebenfalls selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, allerdings in geringerem Ausmaß. Es wird keine Beteiligung der Metaboliten an der antidepressiven Gesamtwirkung beschrieben.

In einer placebokontrollierten, doppelblinden EKG-Studie mit gesunden Probanden wurde bei einer Tagesdosis von 20 mg eine Veränderung des Ausgangswerts des QTc (Fridericia-Korrektur) um 7,5 msec (90% KI 5,9 – 9,1) und bei einer Tagesdosis von 60 mg um 16,7 msec (90% KI 15,0 – 18,4) gefunden (siehe Abschnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Merkmale des Wirkstoffes:

Resorption

Citalopram wird nach oraler Gabe rasch resorbiert: Die maximale Plasmakonzentration wird im Durchschnitt nach 4 (1 – 7) Stunden erreicht. Die Resorption ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei ungefähr 80%.

Distribution

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 12 – 17 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Citalopram und seinen Metaboliten liegt unter 80%.

Metabolismus

Citalopram wird zu Demethylcitalopram, Didemethylcitalopram, Citalopram-N-Oxid und einem desaminierten Propionsäurederivat verstoffwechselt. Das Propionsäurederivat ist pharmakologisch inaktiv.

Demethylcitalopram, Didemethylcitalopram und Citalopram-N-Oxid sind selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, wenn auch schwächer als die Muttersubstanz.

Die Metabolisierung verläuft hauptsächlich über das Enzym CYP2C19. Eine Beteiligung von CYP3A4 und CYP2D6 ist in geringem Umfang möglich.

Elimination:

Die Plasmahalbwertzeit beträgt etwa 36 Stunden (28 – 42) Stunden. Nach systemischer Verabreichung beträgt die Plasma-Clearance etwa 0,3 – 0,4 l/min, nach oraler Verabreichung etwa 0,4 l/min. Citalopram wird vorwiegend über die Leber (85%), teilweise aber auch über die Nieren (15%) ausgeschieden. 12 – 23% der verabreichtem Citalopram-Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die hepatische Clearance beträgt etwa 0,3 l/min und die renale Clearance 0,05 – 0,08 l/min. Steady-State-Konzentrationen werden nach 1 – 2 Wochen erreicht. Eine lineare Korrelation wurde zwischen dem Steady-State-Plasmaspiegel und der verabreichten Dosis gezeigt. Bei einer Dosis von 40 mg pro Tag wird eine durchschnittliche Plasmakonzentration von etwa 300 nmol/l erreicht. Eine eindeutige Beziehung zwischen dem Citalopram-Plasmaspiegel und dem therapeutischen Ansprechen oder den Nebenwirkungen ist nicht erkennbar.

Spezielle Patientengruppen:

Ältere Patienten (>65 Jahren)

Längere Plasmahalbwertzeiten und eine geringere Clearance aufgrund eines verminderten Metabo-

lismus wurden bei älteren Patienten beobachtet. Die systemische Verfügbarkeit von Escitalopram ist bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Probanden um 50% erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Die Elimination von Citalopram ist bei Patienten mit Leberinsuffizienz verlangsamt. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion ist die Plasmahalbwertzeit von Citalopram etwa doppelt so lang und die Steady-State-Plasmakonzentration etwa doppelt so hoch.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz erfolgt die Elimination von Citalopram langsamer, dies hat jedoch keine größere Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Citalopram. Zurzeit sind keine Erkenntnisse zur Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/ min) verfügbar (siehe Abschnitt 4.2).

Polymorphismus

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Studien wurde keine besondere Gefährdung für den Menschen nachgewiesen. Dieses Ergebnis beruht auf den konventionellen Studien zur pharmokologischen Sicherheit und Toxizität nach wiederholter Gabe. In Mehrfachdosis-Toxizitätsstudien bei Ratten wurde nach wiederholter Gabe eine Phospholipidose in verschiedenen Organen beobachtet. Dieser reversible Effekt ist von verschiedenen lipophilen Aminen bekannt und ging nicht mit morphologischen oder funktionalen Auswirkungen einher. Die klinische Relevanz ist unklar.

Citalopram zeigte in allen in vivo sowie in den meisten in vitro durchgeführten Genotoxizitätsstudien keine Genotoxizität. In Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen wurde nach oraler Verabreichung von Citalopram eine erhöhte Inzidenz von Dünndarmkarzinomen bei Ratten gefunden, die als möglicherweise in Zusammenhang mit der Gabe von Citalopram stehend bewertet wurde. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

In Studien zur Embryotoxizität an Ratten traten bei den Nachkommen Skelettanomalien bei hohen, für das Muttertier toxischen Dosen auf. Diese Effekte können mit der pharmakologischen Wirkung in Verbindung stehen oder aber indirekt auf die toxischen Effekte auf das Muttertier zurückzuführen sein. Peri- und postnatale Studien zeigten eine verminderte Überlebensrate der Nachkommen während der Stillzeit.

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Citalopram zu einer Senkung des Fertilitätsindex und Trächtigkeitsindex sowie zu einer Reduktion an Implantationen und zu abnormen Spermien bei Dosierungen, die weit über die empfohlene Dosierung beim Menschen hinausgehen, führt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mannitol
Mikrokristalline Cellulose
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Überzug:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.
HDPE-Flaschen mit LDPE-Schnappdeckel und Originalitätsring.

Packungsgrößen:

Citalopram Actavis 10 mg:

Blisterpackungen: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 und 100 Filmtabletten.

Flaschen: 100 Filmtabletten.
Citalopram Actavis 20 mg:
Blisterpackungen: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 und 500 Filmtabletten.
Flaschen: 100 Filmtabletten.
Citalopram Actavis 40 mg:
Blisterpackungen: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 und 100 Filmtabletten.
Flaschen: 100 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 – 78
220 Hafnarfjördur
Island

8. Zulassungsnummer

1–28113

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

2. April 2009 / 4. September 2013

10. Stand der Information

April 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.