Citalopram +pharma 40 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält Citalopramhydrobromid, entsprechend 40 mg Citalopram.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.
Runde, weiße Filmtabletten mit Bruchrille auf beiden Seiten und seitlich und einem Durchmesser von 10 mm.
Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

– Episoden einer Major Depression
– Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind als eine orale Einmaldosis morgens oder abends zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.
Für Dosierungen, die mit dieser Stärke des Arzneimittels nicht verabreicht werden können, stehen noch andere Stärken zur Verfügung.

Erwachsene

Behandlung von Episoden einer Major Depression:

Citalopram ist in einer Einzeldosis von 20 mg pro Tag zu verabreichen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden.
Eine antidepressive Wirkung kann nicht vor Ablauf von mindestens 2 Wochen nach Behandlungsbeginn erwartet werden. Die Behandlung sollte so lange weitergeführt werden, bis der Patient 4-6 Monate beschwerdefrei bleibt.

Behandlung von Panikstörung:

In der ersten Woche wird eine orale Dosis von einmal 10 mg täglich empfohlen, dann wird auf 20 mg pro Tag erhöht. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden.
Der therapeutische Effekt tritt meist erst nach 2 – 4 Wochen ein.
Es kann bis zu 3 Monaten dauern bis ein Behandlungserfolg eintritt. Daher kann es notwendig sein, die Behandlung über mehrere Monate fortzusetzen. Es liegen keine ausreichenden Daten aus klinischen Studien zur Wirksamkeit von Citalopram bei Anwendung über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten vor.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist auf die Hälfte der empfohlenen Dosis zu reduzieren (z.B. 10-20 mg pro Tag). Für ältere Patienten liegt die empfohlene Maximaldosis bei 20 mg pro Tag.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Citalopram soll nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Patientengruppe nicht belegt ist (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für die Behandlung von Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance <20 ml/min) liegen keine Erfahrungen vor.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird für die ersten zwei Wochen eine Anfangsdosis von 10 mg pro Tag 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 und besonders sorgfältige Dosistitration angebracht (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit verminderter CYP2C19-Metabolisierung

Bei Patienten mit einer bekanntermaßen verminderten Metabolisierung in Bezug auf CYP2C19 wird während der ersten beiden Wochen der Behandlung eine Anfangsdosis von 10 mg pro Tag empfohlen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg pro Tag erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Beendigung der Behandlung

Ein plötzliches Absetzen ist zu vermeiden. Es wird empfohlen, bei Beendigung der Behandlung die Dosis schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 1-2 Wochen zu verringern, um so das Risiko für Entzugserscheinungen zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.3 Gegenanzeigen

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

– ***Kombination mit MAO-Hemmern (Monoaminooxidase-Hemmer)***
  In einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin-Syndrom.
  Citalopram darf Patienten, die gleichzeitig Monoaminooxidase-Hemmer (MAOI) erhalten, einschließlich des selektiven MAO-B-Hemmers Selegilin in täglichen Dosen, die 10 mg überschreiten, nicht gegeben werden.
  Eine Behandlung mit Citalopram darf erst 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers begonnen werden. Nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers (RIMA), z.B. Moclobemid, muss die in der entsprechenden Fachinformation des RIMA vorgeschriebene Zeit eingehalten werden.
  Eine Behandlung mit MAO-Hemmern darf erst 7 Tage nach Absetzen von Citalopram begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5).
– Kombination mit Linezolid, es sei denn, es besteht die Möglichkeit für eine genauere Beobachtung und Überwachung des Blutdrucks (siehe Abschnitt 4.5).
– Citalopram ist bei Patienten mit bekannter QT Intervall Verlängerung oder vererbtem langen QT Intervall Syndrom kontraindiziert.
– Die Kombination von Citalopram mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT Intervall verlängern, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
– Kombination mit Pimozid (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hinweise für die Behandlung von älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion siehe Abschnitt 4.2.

Kinder und Jugendliche

Antidepressiva sollen nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Suizidales Verhalten (Suizidversuche und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei Kindern und Jugendlichen beobachtet, die mit Antidepressiva behandelt wurden, als bei jenen, die in der Vergleichsgruppe mit Placebo behandelt wurden.

Wird aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen, 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 Panikstörungen treten zu Beginn der Behandlung mit Antidepressiva verstärkt Angstsymptome auf. Diese paradoxe Reaktion lässt normalerweise im Laufe von zwei Wochen bei fortgesetzter Behandlung nach. Eine niedrige Anfangsdosis wird empfohlen, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines paradoxen anxiogenen Effekts zu vermindern (siehe Abschnitt 4.2).

Hyponatriämie

Über Hyponatriämie, wahrscheinlich aufgrund des Syndroms inadäquater ADH-Sekretion (SIADH), wurde als seltene Nebenwirkung bei der Verwendung von SSRI berichtet. Diese ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Ältere weibliche Patienten scheinen ein besonders hohes Risiko zu haben.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (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, sind Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig zu überwachen. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien der Besserung steigt.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Citalopram 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 sind daher die gleichen Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten 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 Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Diese Patienten sind daher während der Behandlung besonders sorgfältig zu überwachen. 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, ist im speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchzuführen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit aufmerksam zu machen, 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
Bei der Anwendung von SSRIs/SNRIs wurde über das Auftreten von Akathisie, die durch eine subjektiv unangenehme und belastende Ruhelosigkeit gekennzeichnet ist und oft mit einem Bewegungsdrang mit der Unvermögen, ruhig zu sitzen oder zu stehen einher geht, berichtet. Diese Symptome können sich am ehesten während der ersten Behandlungswochen entwickeln. Eine Dosiserhöhung ist bei solchen Patienten zu vermeiden.
Manie
Citalopram muss bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Bei manisch-depressiven Patienten kann ein Wechsel zur manischen Phase eintreten. Kommt der Patient in eine manische Phase, muss Citalopram abgesetzt werden.
Krampfanfälle
Krampfanfälle sind ein potentielles Risiko bei Gabe von Antidepressiva. Citalopram muss bei jedem Patienten mit Krampfanfällen sofort abgesetzt werden. Citalopram ist bei Patienten mit instabiler Epilepsie zu vermeiden und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sind sorgfältig zu überwachen.
Citalopram ist abzusetzen, wenn es zu einem Anstieg der Anfallsfrequenz kommt.
Diabetes
Bei Patienten mit Diabetes kann die Behandlung mit einem SSRI die Blutzuckerkontrolle beeinflussen. Die Dosierung von Insulin und/oder oraler Antidiabetika muss eventuell angepasst werden.
Serotonin-Syndrom
In seltenen Fällen wurde über ein Serotonin-Syndrom bei Patienten, die SSRIs anwenden, berichtet. Tritt eine Kombination von Symptomen wie z.B. Agitiertheit, Zittern, Myoklonien und Hyperthermie auf, so kann dies ein Hinweis auf die Entwicklung dieses Zustandes sein. Die Behandlung mit Citalopram ist sofort abzusetzen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.
Serotonerge Arzneimittel
Citalopram ist nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln mit serotonergen Wirkungen wie Sumatriptan oder anderen Triptanen, Tramadol, Tryptophan und Oxitriptan anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).
Hämorrhagie
Es liegen Berichte über eine Verlängerung der Blutungszeit und/oder Abnormitäten wie Ekchymosen, gynäkologische Blutungen, Magen-Darm-Blutungen und anderen Haut- oder Schleimhautblutungen unter der Anwendung von SSRI vor (siehe Abschnitt 4.8).
Vorsicht ist geboten bei Patienten, die SSRIs einnehmen, besonders bei gleichzeitiger Anwendung von Wirkstoffen, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinflussen, oder anderen Wirkstoffen, die das Blutungsrisiko erhöhen können, wie auch bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Blutungsstörungen (siehe Abschnitt 4.5).
Elektro-Krampf-Therapie
Zur gleichzeitigen Behandlung mit Citalopram bei Elektro-Krampf-Therapie liegen nur wenige klinische Erfahrungen vor, daher ist Vorsicht angebracht (siehe Abschnitt 4.5).
Hypericum perforatum (Johanniskraut)
Nebenwirkungen können unter der gleichzeitigen Anwendung von Citalopram und Hypericum perforatum enthaltende Phytotherapeutika häufiger auftreten. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und Johanniskraut-haltige Präparaten zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).
Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit einem SSRI
Absetzreaktionen treten bei Beendigung der Behandlung mit Citalopram häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8). In einer klinischen Studie zur Rückfallprävention traten unerwünschte Ereignisse nach Beendigung einer Behandlung bei 40 % der mit Placebo weiterbehandelten Patienten gegenüber 20 % bei Patienten, die Citalopram weiterhin einnahmen, auf.
Das Risiko für Absetzreaktionen kann von mehreren Faktoren, einschließlich der Dauer der Behandlung, der Dosis und der Geschwindigkeit der Dosisreduktion, abhängen. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhoe, 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 sehr selten wurde über solche Symptome auch bei Patienten berichtet, die unabsichtlich eine Dosis ausgelassen haben. Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von zwei Wochen ab. Bei einigen Personen können sie länger anhalten (2-3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen, bei einer Beendigung der Behandlung mit Citalopram die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten entsprechend den Bedürfnissen des Patienten schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).
Psychose
Die Behandlung von psychotischen Patienten mit depressiven Episoden kann die psychotischen Symptome verstärken.
Verlängerung des QT Intervalls

Es hat sich gezeigt, dass Citalopram eine dosisabhängige Verlängerung des QT Intervalls bewirkt. Es wurde über Fälle von QT Intervall Verlängerung und ventrikulärer Arrhythmie inklusive Torsade de Pointes während der Post-Marketing-Periode berichtet, vor allem bei weiblichen Patienten, Patienten mit Hypokaliämie oder mit vorbestehender QT Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).
Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit signifikanter Bradykardie oder bei Patienten mit rezentem akuten Myokardinfarkt oder dekompensierter Herzinsuffizienz.
Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für schwere Arrhythmien und sind vor Behandlungsbeginn mit Citalopram zu korrigieren.
Wenn Patienten mit stabiler Herzerkrankung behandelt werden, so ist vor Behandlungsbeginn eine EKG-Untersuchung durchzuführen.
Wenn während der Behandlung mit Citalopram kardiale Arrhythmien auftreten, ist die Behandlung zu beenden und ein EKG durchzuführen.

Engwinkelglaukom

SSRIs einschließlich Citalopram können die Pupillengröße beeinflussen und dadurch eine Mydriasis verursachen. Diese mydriatische Wirkung kann den Augenwinkel verengen und so vor allem bei prädisponierten Patienten den Augeninnendruck erhöhen und ein Engwinkelglaukom verursachen. Daher ist Citalopram bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder mit Glaukom in der Anamnese mit Vorsicht anzuwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Interaktionen

Auf der pharmakodynamischen Ebene wurde über Fälle eines Serotonin-Syndroms berichtet, wenn Citalopram in Kombination mit Arzneimitteln, die Moclobemid bzw. Buspiron enthalten, angewendet wird.

Kontraindizierte Kombinationen

MAO-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und MAO-Hemmern kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich eines Serotonin-Syndroms führen (siehe Abschnitt 4.3).
Es wurde über schwere und manchmal tödliche Reaktionen bei Patienten, die einen SSRI in Kombination mit MAO-Hemmern einschließlich dem selektiven irreversiblen MAO-Hemmer Selegilin und den selektiven reversiblen MAO-Hemmern Moclobemid und Linezolid erhielten, und bei Patienten, die kürzlich eine SSRI Therapie beendet und eine Therapie mit einem MAO-Hemmer begonnen haben, berichtet.
Es wurden einige Fälle mit Serotonin-Syndrom ähnlichen Symptomen bekannt. Zu den Symptomen einer Wechselwirkung mit einem MAO-Hemmer gehören: Hyperthermie, Rigidität, Tremor, Myoklonus, vegetative Instabilität mit schnellen Schwankungen der Vitalfunktion, Änderungen im mentalen Status, Verwirrtheit, Reizbarkeit und extreme Agitiertheit bis hin zu Delir und Koma (siehe Abschnitt 4.3).

QT Intervall Verlängerung

Es wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Studien zur gleichzeitigen Anwendung von Citalopram mit anderen Arzneimitteln, die das QT Intervall verlängern, durchgeführt. Eine additive Wirkung von Citalopram und diesen Arzneimitteln kann nicht ausgeschlossen werden.
Daher ist die gleichzeitige Gabe von Citalopram mit Arzneimitteln, die das QT Intervall verlängern, kontraindiziert. Zu diesen Arzneimitteln gehören u.a. Klasse IA und III Antiarrhythmika, Antipsychotika (z.B. Phenothiazinderivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, bestimmte antimikrobielle Substanzen (z.B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Wirkstoffe zur Malaria-Behandlung vor allem Halofantrin), bestimmte Antihistamine (Astemizol, Mizolastin).

Pimozid

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

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Selegilin (selektiver MAO-B-Hemmer)

Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Interaktionsstudie mit gleichzeitiger Gabe von Citalopram (20 mg täglich) und Selegilin (10 mg täglich) (ein selektiver MAO-B-Hemmer) zeigte keine klinisch relevanten Wechselwirkungen. Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und Selegilin in Dosierungen über 10 mg täglich ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Verabreichung von Citalopram mit serotonergen Arzneimitteln (z.B. Tramadol, Oxitryptan, Sumatriptan) kann zu einer Verstärkung der 5-HT assoziierten Wirkungen führen.
Bis zum Vorliegen weiterer Daten wird die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und 5-HT Agonisten wie z.B. Sumatriptan und anderen Triptanen daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium und Tryptophan

In klinischen Studien, in denen Citalopram gleichzeitig mit Lithium gegeben wurde, wurden keine pharmako-

dynamischen Wechselwirkungen gefunden. Dennoch gab es Berichte über verstärkte serotonerge Wirkung, wenn SSRIs mit Lithium oder Tryptophan gegeben wurden. Daher hat die gleichzeitige Anwendung von Citalopram mit diesen Arzneimitteln mit Vorsicht zu erfolgen. Eine routinemäßige Überwachung des Lithium-Spiegels ist wie gewohnt fortzusetzen.

Hypericum perforatum

Es kann zu dynamischen Wechselwirkungen zwischen SSRIs und Johanniskrautpräparaten (Hypericum perforatum) kommen, die zu einem Ansteigen der Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4). Pharmakokinetische Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.

Arzneimittel, die die Blutgerinnung beeinflussen

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

Elektro-Krampf-Therapie

Es gibt keine klinischen Studien, die das Risiko oder den Nutzen einer Kombination von Elektro-Krampf-Therapie (ECT) und Citalopram belegen (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

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

Arzneimittel, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie induzieren

Bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, die zu Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie führen können, ist Vorsicht geboten, da diese ebenso wie Citalopram das QT Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die eine Senkung der Krampfschwelle bewirken

SSRIs können die Krampfschwelle senken. Vorsicht ist geboten, wenn sie gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden, die eine Senkung der Krampfschwelle hervorrufen können (z.B. Antidepressiva [Tricyclica, SSRIs], Neuroleptika [Phenothiazin, Thioxanthen, Butyrophenon], Mefloquin, Bupropion und Tramadol) (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Interaktionen

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

Nahrung

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Citalopram

Die gleichzeitige Verabreichung von Ketokonazol (potenter CYP3A4-Hemmer) verändert die Pharmakokinetik von Citalopram nicht. Eine pharmakokinetische Interaktionsstudie zur Wechselwirkung von Lithium und Citalopram zeigte keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen (siehe auch oben).

Cimetidin

Cimetidin (ein bekannter Enzym-Inhibitor) bewirkte ein mäßiges Ansteigen der mittleren Steady- State-Spiegel von Citalopram. Bei gleichzeitiger Gabe von Citalopram und Cimetidin ist daher Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Verabreichung von Escitalopram (dem aktiven Enantiomer von Citalopram) und 1-mal täglich 30 mg Omeprazol (ein CYP2C19-Inhibitor) führte zu einem mäßigen Anstieg der Escitalopram-Plasmakonzentration (um etwa 50%). Bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP2C19-Inhibitoren (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin ist daher Vorsicht geboten. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

Einfluss von Citalopram auf andere Arzneimittel

Metoprolol

Vorsicht ist geboten, wenn Citalopram gemeinsam mit Arzneimitteln verabreicht wird, die hauptsächlich über das Enzym CYP2D6 metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite haben, z.B. Flecainid, Propafenon und Metoprolol (bei der Therapie der Herzinsuffizienz) sowie verschiedene ZNS-wirksame Arzneimittel, die vorwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden, z.B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Antipsychotika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol. Es können Dosisanpassungen erforderlich werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Metoprolol führte zu einer Verdopplung der Metoprolol-Plasmaspiegel, aber nicht zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Wirkung von Metoprolol auf Blutdruck und Herzrhythmus. Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Interaktionsstudie zur gleichzeitigen Verabreichung von Citalopram und Metoprolol (ein CYP2D6-Substrat) führte zu einem zweifachen Anstieg des Plasmaspiegels von Metoprolol. Bei gesunden Probanden wurde allerdings kein klinisch signifikanter Anstieg der Wirkung von Metoprolol auf Blutdruck und Herzfrequenz festgestellt.

Levomepromazin, Digoxin, Carbamazepin
Citalopram und Demethylcitalopram sind vernachlässigbare Inhibitoren von CYP2C9, CYP2E1 und CYP3A4 und nur schwache Inhibitoren von CYP1A2, CYP2C19 und CYP2D6 im Vergleich zu anderen SSRIs, die als signifikante Inhibitoren bekannt sind.
Es wurden daher keine oder nur sehr geringe Veränderungen ohne klinische Relevanz beobachtet, wenn Citalopram gemeinsam mit Substraten von CYP1A2 (Clozapin und Theophyllin), CYP2C9 (Warfarin), CYP2C19 (Imipramin und Mephenytoin), CYP2D6 (Spartein, Imipramin, Amitriptylin, Risperidon) und CYP3A4 (Warfarin, Carbamazepin und seinem Metaboliten Carbamazepin Epoxid und Triazolam) verabreicht wurde.
Es wurden keine pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Citalopram und Levomepromazin oder Digoxin nachgewiesen (dies deutet darauf hin, dass Citalopram P-Glykoprotein weder induziert noch hemmt).
Imipramin und Desipramin
In einer pharmakokinetischen Studie konnte keine gegenseitige Beeinflussung von Citalopram und Imipramin gezeigt werden, obwohl die Plasmakonzentration von Desipramin, des Hauptmetaboliten von Imipramin, erhöht war. Bei Kombination von Arzneimitteln, die Desipramin enthalten, mit Citalopram wurde ein Anstieg der Desipramin-Konzentration im Plasma beobachtet. Eine Dosisreduktion von Desipramin kann notwendig sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität
Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen haben gezeigt, dass Citalopram die Qualität der Spermien beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).
Bei einzelnen SSRIs zeigten Fallberichte von Menschen, dass dieser Effekt reversibel ist. Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bisher nicht beobachtet.
Schwangerschaft
Die veröffentlichten Daten von schwangeren Frauen (mehr als 2500 Beobachtungen) weisen nicht auf malformative feto-/neonatale Toxizität hin. Dennoch ist von der Anwendung von Citalopram während der Schwangerschaft abzusehen, es sei denn, es ist nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risikos unumgänglich.
Neugeborenen sind sorgfältig zu überwachen, wenn Citalopram bis ins späte Stadium der Schwangerschaft, vor allem im dritten Trimester, angewendet wurde. Ein abruptes Absetzen während der Schwangerschaft ist zu vermeiden.
Folgende Symptome können beim Neugeborenen nach Einsatz von SSRI/SNRI bei der Mutter in einem späten Stadium der Schwangerschaft auftreten: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, instabile Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Füttern, Erbrechen, Hypoglykämie, Muskeltonus (zu hoch oder zu niedrig), Hyperreflexie, Tremor, Nervosität, Reizbarkeit, Lethargie, ständiges Schreien, Schläfrigkeit und Schlafstörungen. Diese Symptome können entweder auf eine serotonerge Wirkung zurückzuführen sein oder Absetzsymptome sein. In der Mehrzahl der Fälle beginnen die Komplikationen sofort oder bald (< 24 Stunden) nach der Entbindung.
Epidemiologische Daten lassen darauf schließen, dass die Gabe von SSRIs in der Schwangerschaft, besonders in der späten Schwangerschaft, das Risiko für eine persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko betrug ca. 5 Fälle pro 1000 Schwangerschaften. In der Normalbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1000 Schwangerschaften auf.
Stillzeit
Citalopram geht in die Muttermilch über. Es wird geschätzt, dass der Säugling etwa 5 % der gewichtsabhängigen mütterlichen Tagesdosis (in mg/kg) beim Stillen erhält. Keine oder nur geringfügige Nebenwirkungen sind beim Säugling beobachtet worden. Allerdings ist die vorhandene Information nicht ausreichend für die Bewertung des Risikos für den Säugling. Vorsicht ist geboten.

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

Citalopram hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Psychoaktive Arzneimittel können die Fähigkeit, Entscheidungen zu treffen und auf Notfälle zu reagieren, beeinflussen. Patienten sind über diese Effekte informieren und zu warnen, dass ihre Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt werden kann.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten am häufigsten während der ersten ein bis zwei Wochen der Behandlung auf und lassen üblicherweise in der Folge nach.
Für die folgenden Nebenwirkungen wurde eine Dosis-Abhängigkeit festgestellt: vermehrtes Schwitzen, Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Diarrhö, Übelkeit, Fatigue und QT Verlängerung.
Die Tabelle zeigt die Häufigkeit der mit SSRIs und/oder Citalopram assoziierten Nebenwirkungen, die bei ≥1% der Patienten entweder in doppelblind, placebokontrollierten Studien oder im Post- Marketing-Zeitraum beobachtet wurden.
Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	nicht bekannt	Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	selten	inadäquate ADH Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig	Appetitverlust, Gewichtsverlust
	gelegentlich	vermehrter Appetit, Gewichtszunahme
	selten	Hyponatriämie
	nicht bekannt	Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	häufig	Agitiertheit, verringerte Libido, Ängstlichkeit, Verwirrtheit, abnormale Träume, Orgasmusstörungen bei Frauen, Konzentrationsstörungen
	gelegentlich	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen, Manie
	nicht bekannt	Panikattacken, nächtliches Zähneknirschen, Ruhelosigkeit, Suizidgedanken und suizidales Verhalten[1]
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Somnolenz, Insomnie, Tremor, Kopfschmerzen, Benommenheit, Nervosität, Unruhe
	häufig	Parästhesien, Schwindel, Störungen der Aufmerksamkeit, Geschmacksstörungen, Amnesie
	gelegentlich	Synkope, extrapyramidale Störungen, Krampfanfall
	selten	Serotonin-Syndrom, Akathisie
	sehr selten	Gran mal Krampfanfall, Dyskinesien
	nicht bekannt	Bewegungsstörungen
Augenerkrankungen	häufig	Mydriasis, Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	häufig	Tinnitus
Herzerkrankungen	sehr häufig	Palpitationen
	häufig	Tachykardie
	gelegentlich	Bradykardie
	nicht bekannt	QT Intervall Verlängerung sichtbar im EKG, ventrikuläre Arrhythmie einschließlich Torsade de Pointes
Gefäßerkrankungen	häufig	orthostatische Hypotonie
	selten	Hämorrhagie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	häufig	Gähnen, Rhinitis
	gelegentlich	Husten
	nicht bekant	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig	trockener Mund, Übelkeit, Obstipation
	häufig	Diahrrö, Erbrechen, Flatulenz, Dyspepsie, Bauchschmerzen, vermehrter Speichelfluss
	selten	gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen)
Leber-und Gallenerkrankungen	gelegentlich	abnormaler Leberfunktionstest
	sehr selten	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig	vermehrtes Schwitzen
	häufig	Pruritus
	gelegentlich	Urtikaria, Alopezie, Hautausschlag, Purpura, Photosensibilisierung
	selten	Ekchymosen
	sehr selten	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	häufig	Myalgie, Arthralgie
Erkrankung der Nieren und der Harnwege	häufig	Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	häufig	Impotenz, Ejakulationsstörungen, ausbleibende Ejakulation
	gelegentlich	Frauen: Menorrhagie
	sehr selten	Galaktorrhö
	nicht bekannt	Frauen: Metrorrhagie

		Männer: Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Asthenie
	häufig	Fatigue
	gelegentlich	Ödeme, Unwohlsein
	selten	Fieber

1) Über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten wurde während oder kurz nach Beendigung der Behandlung mit Citalopram berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

QT Verlängerungen

Seit Markteinführung wurde über Fälle von QT Verlängerung und ventrikulärer Arrhythmie einschließlich Torsade de Pointes berichtet, jedoch hauptsächlich bei weiblichen Patienten, Patienten mit Hypokaliämie oder mit vorbestehender QT Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 und 5.1).

Knochenbrüche

Epidemiologische Studien, die hauptsächlich an Patienten im Alter von 50 Jahren und älter durchgeführt wurden, zeigten ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche bei Patienten, die SSRIs oder TCAs einnehmen. Der Mechanismus, der diesem Risiko zugrunde liegt, ist unbekannt.

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit SSRI

Das Absetzen von Citalopram führt, insbesondere wenn es abrupt geschieht, häufiger zu Absetzreaktionen. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Schwindel, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerz, Durchfall, Herzklopfen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mittelschwer und vergehen, jedoch können sie bei einigen Patienten auch schwerwiegend und/oder länger andauernd sein. Es wird daher empfohlen bei Beendigung der Behandlung mit Citalopram eine schrittweise langsame Dosisreduktion durchzuführen (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 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

Umfassende klinische Daten zur Citalopram-Überdosierung sind begrenzt, und viele Fälle betreffen gleichzeitige Überdosierung anderer Arzneimittel bzw. im Zusammenwirken mit Drogen/Alkohol. Über Fälle von Citalopram-Überdosierung mit tödlichem Ausgang wurde unter Citalopram alleine berichtet, jedoch ging die Mehrheit der Todesfälle mit Überdosierungen von Begleitmedikationen einher.

Symptome

Die folgenden Symptome sind bei einer Überdosierung mit Citalopram gesehen worden: Krämpfe, Tachykardie, Somnolenz, QT Intervall Verlängerung, Koma, Erbrechen, Zittern, Hypotonie, Herzstillstand, Übelkeit, Serotonin-Syndrom, Agitiertheit, Bradykardie, Schwindel, Schenkelblock, QRS-Verlängerung, Hypertonie, Mydriasis, Torsade de Pointes, Benommenheit, Dystonie, Schwitzen, Zyanose, Hyperventilation sowie atriale und ventrikuläre Arrhythmie.

Behandlung

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

Bei Patienten mit Überdosierung und kongestiver Herzinsuffizienz/Bradyarrhythmien, bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT Intervall verlängern, oder bei Patienten mit verändertem Metabolismus, z.B. Leberfunktionsstörungen, ist eine EKG-Überwachung angeraten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.
ATC-Code: N06A B04

Citalopram ist ein Antidepressivum mit starker selektiver inhibitorischer Wirkung auf die Wiederaufnahme

von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin).

Mechanismus der Wirkung und pharmakodynamischer Effekt

Während einer Langzeitbehandlung entwickelt sich keine Toleranz auf die 5-HT-Wiederaufnahmehemmung. Die antidepressive Wirkung hängt wahrscheinlich mit der spezifischen Hemmung der Serotonin- Wiederaufnahme in die zerebralen Nervenzellen zusammen.

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

Citalopram ist ein bicyclisches Isobenzofuran-Derivat, das chemisch nicht mit trizyklischen, tetrazyklischen oder anderen verfügbaren Antidepressiva verwandt ist. Die Hauptmetaboliten des Citalopram sind ebenfalls selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, allerdings in geringerem Ausmaß. Die Metaboliten scheinen keinen Beitrag zur allgemeinen antidepressiven Wirkung zu leisten.

In einer plazebo-kontrollierten Doppel-Blind-EKG-Studie mit gesunden Probanden war die Veränderung des Ausgangswerts des QT_c (Fridericia-Korrektur) 7,5 msec (90% CI 5,9 – 9,1) bei einer Tagesdosis von 20 mg und 16,7 msec (90% CI 15 – 18,4) bei einer Tagesdosis von 60 mg (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Die Resorption ist fast vollständig und unabhängig von der Nahrungsaufnahme (Mittlere T_{max}: 3 Stunden). Die orale Bioverfügbarkeit der Tabletten ist ungefähr 80 %.

Verteilung:

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

Biotransformation:

Citalopram wird zu den aktiven Metaboliten Demethylcitalopram, Didemethylcitalopram, Citalopram-N-Oxid und einem desaminierten Propionsäurederivat metabolisiert. Alle aktiven Metaboliten sind auch SSRIs, aber schwächer als die Wirksubstanz. Unverändertes Citalopram ist der dominierende Bestandteil im Plasma. Die Konzentration von Demethylcitalopram und Didemethylcitalopram beträgt üblicherweise 30-50% bzw. 5-10% der Citalopramkonzentration.

Biotransformation von Citalopram zu Demethylcitalopram wird durch CYP2C19 (ca. 38%), CYP3A4 (ca. 31%) und CYP2D6 (ca. 31%) vermittelt.

Polymorphismus:

Patienten mit langsamer Metabolisierung bezüglich CYP2C19 zeigten zweifach so hohe Plasmakonzentration von Citalopram verglichen mit Patienten mit schneller Metabolisierung. Patienten mit langsamer Metabolisierung bezüglich CYP2D6 zeigten hingegen keine relevanten Änderungen der Plasmakonzentration (siehe Abschnitt 4.2).

Elimination:

Die Eliminationshalbwertszeit (T1/2ß) beträgt ungefähr 1½ Tage, die systemische Plasmaclearance von Citalopram (ClS) beträgt ungefähr 0,3 - 0,4 l/min und die orale Plasmaclearance (Cloral) beträgt ca. 0.4 l/min.

Citalopram wird hauptsächlich über die Leber (85%) und der Rest (15%) über die Nieren ausgeschieden. 12 – 23% der täglichen Dosis wird im Harn als unverändertes Citalopram ausgeschieden. Die hepatische (Rest) Clearance beträgt ungefähr 0,3 l/min und die renale Clearance ungefähr 0,05 - 0,08 l/min.

Linearität:

Die Pharmakokinetik ist linear. Steady State Plasmaspiegel werden in 1 - 2 Wochen erreicht. Durchschnittliche Konzentrationen von 300 nmol/l (165 - 405 nmol/l) werden bei einer Tagesdosis von 40 mg erreicht.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Bei älteren Patienten wurden aufgrund einer reduzierten Metabolismus-Rate längere Halbwertszeiten (1,5-3,75 Tage) und erniedrigte Clearance-Werte (0,08-0,3 l/min) festgestellt. Bei selber Dosierung sind die Steady State Plasmawerte bei älteren Patienten ca. doppelt so hoch wie bei jungen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Elimination von Citalopram erfolgt bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion langsamer. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion ist die Plasmahalbwertszeit von Citalopram ca. doppelt so lang und die Steady State Plasma-Konzentration doppelt so hoch.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz erfolgt die Elimination von Citalopram langsamer ohne größere Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Citalopram. Derzeit gibt es keine Informationen über die Behandlung von Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatininclearance <20 ml/min).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass es bei Dosierungen von Citalopram, die weitaus größer waren als jene beim Menschen, zu einer Verminderung der Fruchtbarkeits- und Schwangerschaftsin-

dizes, weniger Einnistungen und abnormalen Spermien kam.
In tierexperimentellen Untersuchungen wurden keine Hinweise für ein spezielles Risiko beim Menschen nachgewiesen, basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheit, chronischen Toxizität, Genotoxizität und Karzinogenität.
In einigen Organen wurde bei chronischen Toxizitätsstudien an Ratten eine Phospholipidose beobachtet. Dieser reversible Effekt ist bekannt im Zusammenhang mit einigen lipophilen Aminen und war nicht verbunden mit morphologischen oder funktionellen Auswirkungen. Die klinische Relevanz ist nicht geklärt.
Embryotoxizitätsstudien an Ratten mit Dosen von 56 mg/kg/Tag, die zu maternaler Toxizität führen, zeigten Knochenanomalien im Bereich der Wirbelsäule und der Rippen. Die Plasmaspiegel bei den Muttertieren waren dann 2-3 Mal so hoch wie die therapeutische Konzentration beim Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:
Mannitol,
mikrokristalline Cellulose,
hochdisperses Siliciumdioxid,
Magnesiumstearat
Hülle:
Hypromellose,
Macrogol 6000,
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Al-Blister.
Die Packungsgrößen sind 1, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 49, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 98, 100 und 250 Filmtabletten.
100 x 1 Einzeldosisblister.
HDPE-Tablettenbehältnisse mit LDPE-Verschluss mit 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 98, 100, 250, 500, 750 und 1000 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

+pharma arzneimittel gmbh
A-8054 Graz
E-Mail: pluspharma@pluspharma.at

8. Zulassungsnummer

1–26448

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

26. Mai 2006 / 29. April 2009

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.
Verfügbare Packungsgrößen in Österreich:
14 und 30 Stück im Blister.