

Datum: 28.08.2012
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-120823-24956-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Citalopram - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: SE/H/PSUR/0015/001), kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller **Citalopram** – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Citalopram oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kombination mit MAO-Hemmern (Monoaminoxidasehemmer, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
In einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin-Syndrom.
Citalopram darf Patienten, die gleichzeitig Monoaminoxidasehemmer (MAOI) erhalten, einschließlich des selektiven MAO-B-Hemmers Selegilin in täglichen Dosen, die 10 mg überschreiten, nicht gegeben werden.
Eine Behandlung mit <Produkt> 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 dem Absetzen von <Produkt> begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Kombination mit Linezolid, es sei denn es besteht die Möglichkeit für eine genaue Beobachtung und Überwachung des Blutdrucks (siehe Abschnitt 4.5).
- Citalopram ist bei Patienten mit bekannter QT Intervall Verlängerung oder vererbten langem QT Intervall Syndrom kontraindiziert.
- Die Kombination von Citalopram mit Arzneimitteln, die bekannterweise 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.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

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 die in der Vergleichsgruppe 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 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 Effektes zu vermindern (siehe Abschnitt 4.2).

Hyponatriämie

Hyponatriämie, wahrscheinlich aufgrund des Syndroms inadäquater ADH-Sekretion (SIADH) wurde als seltene Nebenwirkung bei der Verwendung von SSRI berichtet und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Ältere Patienten (und hier vor allem Frauen) 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, 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 <Produkt> 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 Suizidgedanken oder –versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Metaanalyse von Placebokontrollierten 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 jener Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, sollte 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

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 dem 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

<Produkt> muss bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Bei manisch-depressiven Patienten kann ein Wechsel zur manischen Phase eintreten. Sollte der Patient in eine manische Phase geraten, muss <Produkt> abgesetzt werden.

Krampfanfälle

Krampfanfälle sind ein potentiell Risiko bei Gabe von Antidepressiva. Citalopram muss bei jedem Patienten mit Krampfanfällen sofort abgesetzt werden. Citalopram soll bei Patienten mit instabiler Epilepsie vermieden werden und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollen sorgfältig überwacht werden. Citalopram soll abgesetzt werden, wenn es zu einem Anstieg der Anfallsfrequenz kommt.

Diabetes

Bei Patienten mit Diabetes kann die Behandlung mit einem SSRI die Blutzuckerkontrolle beeinflussen. Insulin und / oder orale Antidiabetika Dosierung müssen eventuell angepasst werden.

Serotonin-Syndrom

In seltenen Fällen wurde ein Serotonin-Syndrom bei Patienten mit SSRI berichtet. Eine Kombination von Symptomen wie Unruhe, Zittern, Myoklonie und Hyperthermie kann auftreten, welche einen Hinweis auf die Entwicklung dieses Zustandes geben. Die Behandlung mit Citalopram soll sofort abgesetzt werden und es soll eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Serotonerge Arzneimittel

<Produkt> soll nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln mit serotonergen Wirkungen wie Sumatriptan oder anderen Triptanen, Tramadol, Tryptophan und Oxitriptan verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Hämorrhagie

Es liegen Berichte über eine Verlängerung der Blutungszeit und / oder Abnormitäten wie Ecchymosen, gynäkologische Blutungen, Magen-Darm-Blutungen und andere Haut- oder Schleimhautblutungen bei SSRI Anwendung vor (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten, die SSRI 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).

Elektrokrampftherapie

Zur gleichzeitigen Behandlung mit <Produkt> und Elektro-Krampf-Therapie liegen nur wenige klinische Erfahrungen vor, daher ist Vorsicht angebracht (siehe Abschnitt 4.5).





Hypericum perforatum (Johanniskraut)

Nebenwirkungen werden möglicherweise durch die gleichzeitige Anwendung von <Produkt> und Hypericum perforatum enthaltenden Phytotherapeutika verstärkt. Daher sollten Citalopram und Johanniskrauthaltige-Präparate nicht gleichzeitig eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit einem SSRI

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung mit <Produkt> häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitte 4.2 und 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 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, 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 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 <Produkt> 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

Bei <Produkt> wurde eine dosisabhängige Verlängerung des QT Intervalls gefunden. Es wurden Fälle von QT Intervall Verlängerungen und ventrikulärer Arrhythmie inklusive Torsade de Pointes, während der Postmarketing 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 rezenterem akutem Myokardinfarkt oder dekompensierter Herzinsuffizienz.

Elektrolytstörungen wie Hypokalämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für schwere Arrhythmien und sollten vor Behandlungsbeginn mit <Produkt> korrigiert werden.

Wenn Patienten mit stabilen Herzerkrankungen behandelt werden, soll vor Behandlungsbeginn eine EKG-Untersuchung durchgeführt werden.

Wenn während der Behandlung mit <Produkt> kardiale Arrhythmien auftreten, soll die Behandlung beendet werden und ein EKG soll durchgeführt werden.

<Hilfsstoffe

Die Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten, die an einer seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankung wie Galactoseintoleranz, LAPP-Lactosemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption leiden, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.>*





Nur für Infusionen:

<Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.>*

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Interaktionen

Auf der pharmakodynamischen Ebene wurden Fälle eines Serotonin-Syndroms mit Citalopram in Kombination Arzneimitteln die Moclobemid bzw. Buspiron enthalten berichtet.

Kontraindizierte Kombinationen

MAO-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von <Produkt> und MAO-Hemmern kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich eines Serotonin-Syndroms führen (siehe Abschnitt 4.3)

Es wurden schwere und manchmal tödliche Reaktionen bei Patienten unter einem SSRI in Kombination mit MAO-Hemmern einschließlich dem selektiven irreversiblen MAO-Hemmer **Selegilin** und den selektiven reversiblen MAO-Hemmern **Moclobemid** und **Linezolid** berichtet und bei Patienten die kürzlich eine SSRI Therapie beendet haben und eine Therapie mit einem MAO-Hemmer begannen. Es wurden einige Fälle mit Serotonin-Syndrom ähnlichen Symptomen bekannt. Zu Symptomen der Wechselwirkung mit einem MAO-Hemmer gehören: Hyperthermie, Rigidität, Tremor, Myoklonus, vegetative Instabilität mit schnellen Schwankungen der Vitalfunktionen, 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 und pharmakodynamischen Studien über die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und anderen Arzneimitteln, die das QT Intervall verlängern, durchgeführt. Eine verstärkte Wirkung dieser Arzneimittel auf <Produkt> kann nicht ausgeschlossen werden.

Daher ist die gleichzeitige Gabe von <Produkt> mit Arzneimitteln, die das QT Intervall verlängern, wie Klasse IA und III Antiarrhythmika, Antipsychotika (zum Beispiel Fentiazin Derivate, Pimozid, Haloperidol), Trizyklische Antidepressiva, spezielle antimikrobielle Substanzen (Sparfloxazin, Moxifloxazin, Erythromycin IV, Pentamidin, Antimalariabehandlung vor allem Halofantrin), spezielle Antihistamine (Astemizol, Mizolastin) etc kontraindiziert.

Pimozid

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

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

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.

Selegilin (selektiver MAO-B Inhibitor)

Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Interaktions Studie mit gleichzeitiger Gabe von Citalopram (20 mg täglich) und Selegilin (10 mg täglich) (ein selektiver MAO-B-Inhibitor) 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 <Produkt> mit serotonergen Arzneimitteln z.B. Tramadol, Tryptophan, Oxitriptan, Sumatriptan und andere Triptane kann zu einer Verstärkung der 5-HT assoziierten Wirkungen führen.

Bis zum Vorliegen weiterer Daten ist die gleichzeitige Anwendung von <Produkt> und 5-HT Agonisten daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium und Tryptophan

Es wurden keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen in klinischen Studien, in denen <Produkt> gleichzeitig mit Lithium gegeben wurde, gefunden. Doch es gab Berichte über verstärkte serotonerge Wirkung, wenn SSRIs mit Lithium oder Tryptophan gegeben wurden. Die gleichzeitige Anwendung von <Produkt> mit diesen Arzneimitteln soll daher mit Vorsicht erfolgen. Eine routinemäßige Überwachung des Lithium-Spiegels soll wie gewohnt fortgesetzt werden.

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, mit Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen – wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Acetylsalizylsäure, Dipyridamol und Ticlopidin – oder mit anderen Arzneimitteln (z.B. atypische Antipsychotika, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva), die das Risiko einer Blutung erhöhen können, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4)

Elektrokrampftherapie (ECT)

In bisherigen klinischen Studien konnte weder ein Risiko noch ein Nutzen einer Kombination von Elektrokrampftherapie (ECT) und <Produkt> nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

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

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, wie z.B. Antidepressiva (Tricyclica, SSRIs), Neuroleptika (Phenothiazin, Thioxanthen und Butyrophenon) sowie Mefloquin, Bupropion und Tramadol (siehe Abschnitt 4.4).

Neuroleptika

Erfahrungen in der Anwendung von Citalopram zeigten keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Neuroleptika. Es kann jedoch – wie bei anderen SSRIs – die Möglichkeit einer pharmakodynamischen Interaktion nicht ausgeschlossen werden.

Desipramin, Imipramin

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.





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

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von <Produkt>

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

Cimetidin

Cimetidin (potenter CYP2D6, 3A4 und 1A2 Inhibitor) bewirkt ein mäßiges Ansteigen der mittleren Steady-State-Spiegel von <Produkt>. Bei gleichzeitiger Gabe von <Produkt> und Cimetidin ist Vorsicht geboten. Eine Dosisanpassung kann von Nöten sein.

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 CYP-2C19-Inhibitoren (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin ist daher Vorsicht geboten. Auf Basis der Überwachung eventueller Nebenwirkungen während der gleichzeitigen Behandlung kann gegebenenfalls eine Reduktion der Exposition mit Citalopram erforderlich sein.

Einfluss von <Produkt> auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Metoprolol

Escitalopram (das aktive Enantiomer von Citalopram) hemmt das Enzym CYP2D6. Vorsicht ist geboten, wenn Citalopram gemeinsam mit Arzneimitteln verabreicht wird, die hauptsächlich über dieses Enzym metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite haben. Das betrifft 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.

Levomepromazin, Digoxin und 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 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) verabreicht wurde.



Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Citalopram und Levomepromazin oder Digoxin nachgewiesen (dies deutet darauf hin, dass Citalopram P-Glykoprotein weder induziert noch hemmt)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Daten aus Tierstudien haben gezeigt, dass Fluvoxamin 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 von Menschen wurde bisher nicht beobachtet.

Schwangerschaft

Ein großer Anteil der veröffentlichten Daten von schwangeren Frauen (mehr als 2500 Beobachtungen) zeigen keine malformative feto-/neonatale Toxizität. <Produkt> soll nicht während der Schwangerschaft bzw. bei zwingender Indikation nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risikos verwendet werden.

Insbesondere beim Einsatz von <Produkt> in einem späten Stadium der Schwangerschaft (im dritten Trimester) sollen Neugeborene sorgfältig überwacht werden. Das abrupte Absetzen während der Schwangerschaft soll vermieden werden.

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 könnten entweder auf eine serotonerge Wirkung zurückzuführen oder Symptome nach Absetzen 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 (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in der Schwangerschaft, besonders in der späten Schwangerschaft, das Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie beim Neugeborenen erhöhen könnte. Das beobachtete Risiko betrug ca. 5 Fälle pro 1000 Schwangerschaften. In der Normalbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von persistierender pulmonaler Hypertonie beim Neugeborenen pro 1000 Schwangerschaften auf.

Stillzeit

Citalopram geht in die Muttermilch über. Die momentane Datenlage lässt erwarten, 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

<Produkt> 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 sollen über diese Effekte informiert und gewarnt werden, dass ihre Fähigkeit ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen beeinträchtigt werden könnte.



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 Abhängigkeit von der Dosierung festgestellt: Vermehrtes Schwitzen, Mundtrockenheit, Insomnie, Somnolenz, Diarrhö, Übelkeit, Müdigkeit 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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit kann auf Grundlage verfügbarer Daten nicht abgeschätzt werden).

| MedDRA SOC | 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, Nervosität, Verwirrtheit, abnormale Träume, weibliche Orgasmusstörungen, 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, Benommenheit, Nervosität, Unruhe, Kopfschmerzen |
| | Häufig | Paraesthesien, Schwindel, Störungen der Aufmerksamkeit, Geschmacksstörungen, Amnesie |
| | Gelegentlich | Synkope, Extrapiramidale Störungen, Krampfanfall |
| | Selten | Serotonin-Syndrom, Akathasie, Grand mal Krampfanfall, Dyskinesien |
| | Nicht bekannt | Bewegungsstörungen |
| Augenerkrankungen | Häufig | Sehstörungen, Mydriasis |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Häufig | Tinnitus |





| | | |
|--|---------------|--|
| Herzerkrankungen | Sehr häufig | Palpitationen |
| | Häufig | Tachykardie |
| | Gelegentlich | Bradykardie |
| | Nicht bekannt | Im EKG QT verlängert: Ventrikuläre Arrhythmie inklusive Torsade de Pointes |
| Gefäßerkrankungen | Häufig | Orthostatische Hypotonie |
| | Selten | Hämorrhagie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinum | Häufig | Gähnen, Rhinitis |
| | Gelegentlich | Husten |
| | Nicht bekannt | Epistaxis |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig | Trockener Mund, Übelkeit, Obstipation |
| | Häufig | Diarrhö, Erbrechen, Flatulenz, Dyspepsie, Bauchschmerzen, vermehrter Speichelfluss |
| | Selten | gastrointestinale Blutungen (inclusive rektaler Blutungen) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Gelegentlich | Abnormaler Leberfunktionstest |
| | 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 |
| Erkrankungen der Nieren und 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 |

Anzahl Patienten: Citalopram / Placebo = 1346 / 545

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





QT Verlängerungen

Seit Markteinführung wurden Fällen von QT – Verlängerung und ventrikulärer Arrhythmie inklusive 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, 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.

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit SSRI

Das Absetzen von <Produkt> führt, insbesondere wenn es abrupt geschieht, häufig zu Absetzreaktionen. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiven Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/ oder Erbrechen, Schwindel, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Durchfall, Herzklopfen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese leicht bis mittelschwer und vergehen, jedoch können sie bei einigen Patienten auch schwerwiegend und länger andauernd sein. Es wird daher empfohlen bei Beendigung der Behandlung mit <Produkt> eine schrittweise langsame Dosisreduktion durchzuführen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)

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. Fälle von Citalopram-Überdosierung mit tödlichem Ausgang wurden berichtet, die Mehrheit der Todesfälle ging jedoch mit Überdosierungen von Begleitmedikationen einher.

Symptome

Die folgenden Symptome sind bei einer Überdosierung von Citalopram gesehen worden: Krämpfe, Tachykardie, Somnolenz, QT-Verlängerung, Koma, Erbrechen, Zittern, Hypotonie, Herzstillstand, Übelkeit, Serotonin-Syndrom, Unruhe, 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, soll der Patient intubiert werden. 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 4.2, 4.4 und 4.5).

*nur anführen wenn zutreffend

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

