

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Citalopram Sandoz GmbH 40 mg/ml gocce orali, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione (pari a 20 gocce) contiene 44,48 mg di citalopram cloridrato, pari a 40 mg di citalopram. Eccipiente con effetti noti:

1ml di soluzione (pari a 20 gocce) contiene 1mg di metile paraidrossibenzoato

1ml di soluzione (pari a 20 gocce) contiene 0,10 mg di propile paraidrossibenzoato

1ml di soluzione (pari a 20 gocce) contiene 72,96 mg di etanolo (alcol)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Citalopram è indicato nelle sindromi depressive endogene e nella prevenzione delle ricadute e delle ricorrenze. Disturbi d'ansia con crisi di panico, con o senza agorafobia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Sindromi depressive endogene

##### Adulti:

Citalopram deve essere somministrato come singola dose orale giornaliera da 16 mg (8 gocce). Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 32 mg (16 gocce) al giorno.

L'effetto antidepressivo si manifesta in genere entro 2-4 settimane dall'inizio della terapia; è opportuno che il paziente venga seguito dal medico fino a remissione dello stato depressivo.

Poiché il trattamento con antidepressivo è sintomatico, deve essere continuato per un appropriato periodo di tempo, in genere 4-6 mesi nelle malattie maniaco-depressive.

In pazienti con depressione unipolare ricorrente può essere necessario continuare la terapia di mantenimento per lungo termine al fine di prevenire nuovi episodi depressivi.

##### Disturbi d'ansia con crisi di panico, con o senza agorafobia

##### Adulti:

Per la prima settimana di trattamento la dose raccomandata è di 8 mg (4 gocce), successivamente la dose viene aumentata a 16 mg (8 gocce) al giorno. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 32 mg (16 gocce) al giorno.

Nei disturbi con crisi di panico il trattamento è a lungo termine. Il mantenimento della risposta clinica è stato dimostrato durante il trattamento prolungato (1 anno).

In caso di insonnia o di forte irrequietezza si raccomanda un trattamento addizionale con sedativi in fase acuta.

Quando si decide di interrompere il trattamento le dosi devono essere ridotte in modo graduale per minimizzare l'entità dei sintomi di astinenza.

##### Pazienti anziani (> 65 anni di età)

Per i pazienti anziani, la dose deve essere ridotta a metà della dose raccomandata, ad esempio 8 mg (4 gocce) fino a 16 mg (8 gocce) al giorno. La dose massima raccomandata per gli anziani è pari a 16 mg (8 gocce) al giorno.

#### Ridotta funzionalità epatica

Per i pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, la dose iniziale raccomandata per le prime due settimane di trattamento è di 8 mg (4 gocce) al giorno. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 16 mg (8 gocce) al giorno. Si consiglia cautela ed una attenzione maggiore nella titolazione posologica in pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale: in questi pazienti è consigliabile attenersi al dosaggio minimo consigliato.

#### Metabolizzatori lenti del CYP2C19

Per i pazienti noti per essere metabolizzatori lenti in merito al CYP2C19 è raccomandata una dose iniziale di 8 mg (4 gocce) al giorno durante le prime due settimane di trattamento. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 16 mg (8 gocce) al giorno (vedere paragrafo 5.2).

#### Assunzione da parte dei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni :

Citalopram Sandoz GmbH non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età

#### **Modo di somministrazione**

Le gocce possono essere miscelate con acqua, succo d'arancia o succo di mela.

1 goccia = 2 mg di citalopram.

Citalopram gocce orali, soluzione ha una biodisponibilità più alta rispetto alle compresse approssimativamente del 25%. Di conseguenza, le corrispondenze tra le dosi delle compresse e quelle delle gocce sono le seguenti:

<b>Compresse</b>	<b>Soluzione</b>
10 mg	8 mg ( 4 gocce)
20 mg	16 mg ( 8 gocce)
30 mg	24 mg (12 gocce)
40 mg	32 mg (16 gocce)

#### Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento.

Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento. Quando si interrompe il trattamento con Citalopram Sandoz GmbH la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno 1-2 settimane per ridurre il rischio di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)

Se si dovessero manifestare, a seguito della riduzione della dose o al momento della interruzione del trattamento, sintomi non tollerabili, si può prendere in considerazione il ripristino della dose prescritta in precedenza. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose, ma in modo più graduale.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

IMAO (inibitori delle monoammino-ossidasi).

Si sono presentati alcuni casi con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica.

Citalopram non deve essere somministrato a pazienti che ricevono inibitori delle monoammino-ossidasi (IMAO), compresa selegilina, in dosi giornaliere superiori a 10 mg/die.

Citalopram non deve essere somministrato per quattordici giorni dopo la sospensione di un IMAO irreversibile o per il tempo specificato dopo la sospensione di un IMAO reversibile (RIMA), come indicato

nel testo di prescrizione del RIMA. Gli IMAO non devono essere introdotti per sette giorni dopo la sospensione di citalopram (vedere paragrafo 4.5).

Citalopram è controindicato in combinazione con linezolid, a meno che non siano disponibili strutture per la stretta sorveglianza e monitoraggio della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.5).

Citalopram non deve essere usato in concomitanza con pimozide (vedere paragrafo 4.5).

Citalopram è controindicato per i pazienti di cui è noto che sono affetti da prolungamento dell'intervallo QT o sindrome congenita del QT lungo.

Citalopram è controindicato in co-somministrazione con medicinali noti per causare un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Trattamento dei pazienti anziani e dei pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica (vedere il paragrafo 4.2).

##### Assunzione da parte di bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni

Gli antidepressivi non devono essere utilizzati per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio e idee suicide) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e rabbia) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi collegati al suicidio.

Per di più, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

##### Ansia paradossa

Alcuni pazienti con disturbi da panico possono mostrare un'accentuazione dei sintomi d'ansia all'inizio della terapia con antidepressivi. Tale reazione paradossa diminuisce in genere entro le prime due settimane dall'inizio del trattamento. È consigliabile somministrare una bassa dose iniziale, per ridurre le probabilità di un effetto ansiogeno paradossale (vedere paragrafo 4.2).

##### Iponatriemia

Con l'uso di SSRI è stata segnalata come rara reazione avversa iponatriemia, probabilmente dovuta a una secrezione inadeguata dell'ormone antidiuretico (SIADH), la quale in genere recede con l'interruzione della terapia. Le pazienti anziane di sesso femminile sembrano essere a rischio particolarmente elevato.

##### Suicidio/pensieri suicidi o peggioramento clinico

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidi, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. È esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre condizioni psichiatriche per le quali citalopram è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Le stesse precauzioni osservate nel trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore devono pertanto essere osservate quando si trattano pazienti con altri disturbi psichiatrici.

Pazienti con anamnesi di eventi correlati al suicidio, o che manifestano un grado significativo di pensiero suicida prima dell'inizio del trattamento, sono noti per essere a rischio maggiore di sviluppare pensieri suicidi o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una

metanalisi degli studi clinici controllati con placebo condotti con medicinali antidepressivi su pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicida nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto a placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamento o pensieri suicidi o insoliti cambiamenti nel comportamento e di consultare immediatamente il medico se questi sintomi si manifestano.

#### Acatisia / irrequietezza psicomotoria

L'uso di SSRI/SNRI è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da un'irrequietezza soggettivamente spiacevole o dolorosa e dalla necessità di muoversi spesso, accompagnate dall'incapacità di stare immobili da seduti o in piedi. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. In pazienti che sviluppano questi sintomi, l'aumento del dosaggio può essere dannoso.

#### Mania

Nei pazienti con malattia maniaco-depressiva può verificarsi un cambiamento verso la fase maniacale. Se il paziente dovesse entrare in una fase maniacale citalopram deve essere interrotto.

#### Convulsioni

Le convulsioni rappresentano un rischio potenziale con i medicinali antidepressivi. Citalopram deve essere interrotto nei pazienti che manifestano convulsioni. Citalopram deve essere evitato nei pazienti con epilessia instabile e i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati. Citalopram deve essere interrotto se si manifesta un aumento della frequenza degli attacchi convulsivi.

#### Diabete

Nei pazienti con diabete il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico. Il dosaggio di insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali può richiedere un aggiustamento.

#### Sindrome serotoninergica

In rari casi nei pazienti che assumono SSRI è stata segnalata sindrome serotoninergica. Una combinazione di sintomi quali agitazione, tremore, mioclono e ipertermia può indicare lo sviluppo di questo disturbo. Il trattamento con citalopram deve essere interrotto immediatamente ed è necessario iniziare un trattamento sintomatico.

#### Medicinali serotoninergici

Citalopram non deve essere usato in concomitanza con prodotti medicinali con effetti serotoninergici, come sumatriptan o altri triptani, tramadolo, oxitriptano, e triptofano.

Gli SSRI / SNRI possono aumentare il rischio di emorragia postpartum (vedere paragrafi 4.6, 4.8).

#### Emorragie

Con gli SSRI ci sono state segnalazioni di tempo di sanguinamento prolungato e/o anomalie emorragiche, quali ecchimosi, emorragie ginecologiche, sanguinamenti gastrointestinali e altri sanguinamenti a livello cutaneo o delle mucose (vedere paragrafo 4.8.). Si consiglia cautela nei pazienti che assumono SSRI, in particolare nel caso di uso concomitante di principi attivi noti per influire sulla funzione piastrinica o di altri principi attivi che possono aumentare il rischio di emorragia, così come nei pazienti con un'anamnesi di disturbi della coagulazione (vedere paragrafo 4.5.).

#### ECT (terapia elettroconvulsiva)

Vi è un'esperienza clinica limitata nella somministrazione concomitante di SSRI ed ECT, pertanto si consiglia cautela.

#### Inibitori selettivi reversibili delle MAO-A

La combinazione di citalopram con MAO-A-inibitori non è generalmente raccomandata, a causa del rischio di insorgenza di sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.5).

Per informazioni sul trattamento concomitante con i MAO-inibitori non-selettivi irreversibili (vedere paragrafo 4.5).

#### Erba di S. Giovanni

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso concomitante di citalopram e di preparati erboristici contenenti erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*). Pertanto citalopram e i preparati a base di erba di S. Giovanni non devono essere assunti in concomitanza (vedere il paragrafo 4.5.).

#### Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento

I sintomi da sospensione osservati quando il trattamento è interrotto sono comuni, in particolare in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio clinico con citalopram sulla prevenzione delle ricorrenze, si sono manifestati eventi avversi nel 40% dei pazienti dopo l'interruzione del trattamento con citalopram rispetto al 20 % dei pazienti che non hanno interrotto il trattamento.

Il rischio di comparsa dei sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata della terapia, il dosaggio e il tasso di riduzione della dose.

Sono stati riportati più comunemente vertigini, disturbi del sensorio (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni realistici), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente, l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere grave.

In genere compaiono entro i primi giorni di sospensione del trattamento, ma vi sono stati casi molto rari nei quali sono comparsi in pazienti che avevano inavvertitamente saltato una dose. Generalmente tali sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro due settimane, sebbene in alcuni individui possono durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia, pertanto, che la dose di citalopram deve essere ridotta gradualmente quando si sospende il trattamento, nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere paragrafo 4.2).

#### Psicosi

Il trattamento dei pazienti psicotici con episodi depressivi può aumentare i sintomi psicotici.

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Citalopram è risultato causare un prolungamento dose dipendente dell'intervallo QT. Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassemia o con un preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 e 5.1).

Si consiglia cautela con i pazienti affetti da significativa bradicardia, in pazienti con recente infarto acuto del miocardio o con insufficienza cardiaca non compensata.

Squilibri elettrolitici come ipopotassiemia e ipomagnesemia aumentano il rischio di aritmie maligne e devono essere corretti prima di iniziare il trattamento con citalopram.

Se si trattano pazienti con patologia cardiaca stabile, si deve considerare l'opportunità di effettuare un controllo ECG prima di iniziare il trattamento.

Se durante il trattamento con citalopram si dovessero presentare segni di aritmia cardiaca, il trattamento deve essere sospeso e deve essere effettuato un ECG. Il monitoraggio ECG può essere consigliabile in caso di sovradosaggio o le condizioni di alterato metabolismo con livelli di picco maggiore, per esempio danni epatici.

#### Glaucoma ad angolo chiuso

Gli SSRI, compreso citalopram, possono avere un effetto sulla dimensione della pupilla con conseguente midriasi. Questo effetto midriatico può portare all'occhio ad angolo stretto con conseguente aumento della

pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, specialmente in pazienti predisposti. Citalopram deve quindi essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o storia di glaucoma.

Disfunzione sessuale

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della serotonina-noradrenalina (SNRI) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati segnalati casi di disfunzione sessuale a lungo termine con persistenza dei sintomi dopo l'interruzione dell'uso di SSRI/SNRI.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

CITALOPRAM HEXAL AG contiene **para-idrossibenzoati** (metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato) che possono causare reazioni allergiche, anche ritardate.

CITALOPRAM HEXAL AG contiene 72,96 mg di **alcol (etanolo)** in 1ml che è equivalente a 9 vol % di etanolo equivalente a 1,8 ml di birra e 0,8 ml di vino.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### **Interazioni farmacodinamiche**

A livello farmacodinamico sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica con citalopram e moclobemide e buspirone.

##### Associazioni controindicate

###### *MAO-inibitori*

L'uso simultaneo di citalopram e MAO-inibitori può causare gravi effetti indesiderati, compresa la sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3).

Casi di reazioni gravi e talvolta fatali sono stati riportati in pazienti trattati con un SSRI in combinazione con un inibitore della monoammino-ossidasi (MAO), compresa l'IMAO irreversibile selegilina e gli IMAO reversibili linezolid e moclobemide, e in pazienti che avevano recentemente sospeso un SSRI e avevano iniziato il trattamento con un IMAO.

Alcuni casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica. I sintomi di un'interazione del principio attivo con un IMAO comprendono: agitazione, tremore, mioclono e ipertermia.

###### *Pimozide*

La co-somministrazione di una dose singola di pimozide di 2 mg a soggetti trattati con citalopram racemo 40 mg/die per 11 giorni ha provocato un aumento dell'AUC e della C<sub>max</sub> di pimozide, anche se non in modo costante nel corso dello studio. La co-somministrazione di pimozide e citalopram ha determinato un incremento medio dell'intervallo QT<sub>c</sub> di circa 10 msec. A causa delle interazioni osservate con una bassa dose di pimozide, la somministrazione concomitante di citalopram e pimozide è controindicata.

###### *Prolungamento dell'intervallo QT*

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica e farmacodinamica sull'associazione tra citalopram e altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Non può essere escluso un effetto additivo di citalopram con tali medicinali. Di conseguenza è controindicata la co-somministrazione di citalopram con medicinali che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici di classe IA e III, antipsicotici (come derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), antidepressivi triciclici, alcuni agenti antimicrobici (come sparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina, trattamenti antimalarici, in particolare alofantrina), alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina), etc.

##### Combinazioni che richiedono precauzioni per l'uso

*Selegilina (inibitore selettivo delle MAO-B)*

Uno studio di interazione farmacocinetica/farmacodinamica con citalopram (20 mg/die) somministrato in concomitanza con selegilina (un inibitore selettivo delle MAO-B) 10 mg/die non ha mostrato alcuna interazione clinicamente rilevante. L'uso concomitante di citalopram e selegilina (in dosi superiori a 10 mg al giorno) non è raccomandato.

#### *Medicinali serotoninergici*

##### *Litio e triptofano*

Negli studi clinici in cui citalopram è stato somministrato in concomitanza a litio non è stata identificata alcuna interazione farmacocinetica. Tuttavia ci sono state segnalazioni di effetti aumentati quando gli SSRI sono stati somministrati insieme a litio o triptofano e pertanto l'uso concomitante di citalopram con questi medicinali deve essere effettuato con cautela. Il monitoraggio di routine dei livelli di litio deve essere continuato come al solito.

La co-somministrazione con medicinali serotoninergici (per esempio tramadolo, sumatriptan) può provocare un aumento degli effetti associati a 5-HT.

Fino a quando non saranno disponibili ulteriori informazioni, l'uso concomitante di citalopram e agonisti del 5-HT, come sumatriptan e altri triptani, non è raccomandato (vedere il paragrafo 4.4).

##### *Erba di S. Giovanni*

Tra gli SSRI e i rimedi a base di erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono verificarsi interazioni dinamiche, con un conseguente aumento degli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4). Le interazioni farmacocinetiche non sono state indagate.

##### *Emorragie*

Si richiede cautela nei pazienti che vengono trattati contemporaneamente con anticoagulanti, medicinali che influenzano la funzione piastrinica, come i medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), l'acido acetilsalicilico, dipiridamolo e ticlopidina o altri medicinali (per esempio antipsicotici atipici, fenotiazine, antidepressivi triciclici) che possono aumentare il rischio di emorragie (vedere paragrafo 4.4).

##### *ECT (terapia elettroconvulsiva)*

Non ci sono studi clinici che stabiliscano i rischi o i benefici dell'uso combinato della terapia elettroconvulsiva (ECT) e citalopram (vedere paragrafo 4.4.).

##### *Alcool*

Tra citalopram e l'alcool non è stata dimostrata alcuna interazione farmacodinamica o farmacocinetica. Tuttavia la combinazione di citalopram e alcool non è consigliabile.

##### *Medicinali che inducono ipopotassiemia/ipomagnesemia*

Si deve usare cautela nell'uso concomitante di medicinali che inducono ipopotassiemia/ipomagnesemia, poiché queste condizioni aumentano il rischio di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

##### *Medicinali che abbassano la soglia convulsiva*

Gli SSRI possono abbassare la soglia convulsiva. Si consiglia cautela quando si usa citalopram in concomitanza con altri medicinali in grado di abbassare la soglia convulsiva (per esempio antidepressivi [triciclici, SSRI], neurolettici [fenotiazine, tioxanteni e butirrofenoni]), meflochina, bupropione e tramadolo).

##### *Neurolettici*

L'esperienza con citalopram non ha rivelato alcuna interazione clinicamente rilevante con i neurolettici. Tuttavia, come per altri SSRI, la possibilità di un'interazione farmacodinamica non può essere esclusa.

#### **Interazioni farmacocinetiche**

La biotrasformazione di citalopram in demetilcitalopram è mediato da CYP2C19 (circa il 38%), CYP3A4 (circa il 31%) e CYP2D6 (circa il 31%) isoenzima del sistema del citocromo P450. Il fatto che citalopram sia metabolizzato da più di un CYP significa che l'inibizione della sua biotrasformazione è meno

probabile, poiché l'inibizione di un enzima può essere compensata da un altro. Pertanto nella pratica clinica la co-somministrazione di citalopram con altri medicinali ha pochissime probabilità di produrre interazioni farmacocinetiche tra i medicinali.

#### Cibo

Non è stata ricevuta alcuna segnalazione secondo la quale l'assorbimento e le altre proprietà farmacocinetiche di citalopram siano influenzati dal cibo.

#### Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di citalopram

La co-somministrazione con ketoconazolo (inibitore potente del CYP3A4) non ha modificato la farmacocinetica di citalopram.

Uno studio di interazione farmacocinetica tra litio e citalopram non ha rivelato alcuna interazione farmacocinetica (vedere anche sopra).

#### *Cimetidina*

La cimetidina, noto inibitore, ha causato un lieve aumento dei livelli medi plasmatici di citalopram allo stato stazionario. Si raccomanda pertanto cautela quando si somministra citalopram in combinazione con cimetidina. Possono essere necessari aggiustamenti della dose.

La co-somministrazione di escitalopram (l'enantiomero attivo di citalopram) con omeprazolo (un inibitore del CYP2C19) 30 mg una volta al giorno ha provocato un moderato aumento (circa il 50%) delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram. Occorre quindi usare cautela quando è utilizzato in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (ad esempio, omeprazolo, esomeprazolo, fluconazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) o cimetidina. Una riduzione della dose di citalopram può essere necessaria sulla base del monitoraggio degli effetti collaterali durante il trattamento concomitante (vedere paragrafo 4.4).

#### *Metoprololo*

Si raccomanda cautela quando citalopram viene co-somministrato con medicinali che sono prevalentemente metabolizzati da questo enzima e che hanno un indice terapeutico ristretto, come flecainide, propafenone e metoprololo (quando viene utilizzato per l'insufficienza cardiaca) o con alcuni medicinali che agiscono a livello del SNC e che sono metabolizzati principalmente dal CYP2D6, per esempio gli antidepressivi come desipramina, clomipramina e nortriptilina o gli antipsicotici come risperidone, tioridazina e aloperidolo. Un aggiustamento posologico può essere giustificato. La co-somministrazione con metoprololo ha provocato un raddoppiamento dei livelli plasmatici di metoprololo, ma non ha aumentato in modo statisticamente significativo l'effetto di metoprololo sulla pressione sanguigna e sul ritmo cardiaco.

#### Effetti di citalopram su altri medicinali

Uno studio di interazione farmacocinetica/farmacodinamica con la somministrazione concomitante di citalopram e metoprololo (un substrato del CYP2D6) ha evidenziato un raddoppio delle concentrazioni di metoprololo, ma nessun aumento statisticamente significativo dell'effetto di metoprololo sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca nei volontari sani.

Citalopram e demetilcitalopram sono inibitori trascurabili del CYP2C9, del CYP2E1 e del CYP3A4 e solo inibitori deboli del CYP1A2, del CYP2C19 e del CYP2D6 rispetto ad altri SSRI definiti come inibitori significativi.

#### *Levomepromazina, digossina, carbamazepina*

Quando citalopram è stato somministrato con substrati del CYP1A2 (clozapina e teofillina), del CYP2C9 (warfarina), del CYP2C19 (imipramina e mefenitoina), del CYP2D6 (sparteina, imipramina, amitriptilina, risperidone) e del CYP3A4 (warfarina, carbamazepina [e il suo metabolita, carbamazepina epossidica] e triazolam) non sono state osservate alterazioni, o sono solo state osservate alterazioni molto lievi e di nessuna importanza clinica.

Nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata tra citalopram e levomepromazina o digossina (il che indica che citalopram non induce né inibisce la P-glicoproteina).

### *Desipramina, imipramina*

In uno studio farmacocinetico non è stato dimostrato alcun effetto sui livelli di citalopram o di imipramina, sebbene il livello di desipramina, il metabolita primario di imipramina, fosse aumentato. Quando desipramina è stata usata in combinazione con citalopram è stato osservato un aumento della concentrazione plasmatica di desipramina. Può essere necessario ridurre la dose di desipramina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati pubblicati sulle donne in gravidanza (oltre 2500 risultati esposti) non indicano alcuna tossicità malformativa fetale e/o neonatale. Comunque, citalopram non deve essere usato in gravidanza, se non quando ritenuto strettamente necessario e solo dopo attenta valutazione del rischio/beneficio.

I neonati devono essere osservati se l'uso materno di citalopram continua anche nelle ultime fasi della gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre. L'interruzione brusca deve essere evitata durante la gravidanza.

I seguenti sintomi possono verificarsi nel neonato dopo l'uso materno di SSRI/SNRI nelle fasi tardive della gravidanza: distress respiratorio, cianosi, apnea, crisi convulsive, instabilità della temperatura, difficoltà di alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremori, stato di agitazione, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà a dormire. Questi sintomi possono essere dovuti a effetti serotoninergici o a sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicazioni iniziano immediatamente o subito dopo (<24 ore) il parto.

Dati epidemiologici evidenziano che l'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) in gravidanza, soprattutto verso il termine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (IPPN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi ogni 1000 gravidanze. Nella popolazione generale, si verificano 1-2 casi di IPPN su 1000 gravidanze.

I dati osservazionali individuano un rischio aumentato (inferiore a 2 volte) di emorragia postpartum in seguito a esposizione a SSRI/SNRI nel mese precedente il parto (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### Allattamento

Citalopram viene escreto nel latte materno. Si stima che il lattante riceverà circa il 5% della dose materna giornaliera somministrata in base al peso (in mg/kg). Nei neonati non sono stati osservati eventi o sono stati osservati solo eventi minori. Tuttavia le informazioni esistenti sono insufficienti per la valutazione del rischio per il bambino.

Si raccomanda cautela.

### Fertilità

I dati sugli animali hanno dimostrato che citalopram può influire sulla qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3).

Nell'uomo segnalazioni provenienti da pazienti trattati con SSRI hanno dimostrato che l'effetto sulla qualità dello sperma è reversibile.

Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità nell'uomo.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Citalopram esercita un effetto lieve o moderato sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

I medicinali psicoattivi possono ridurre la capacità di giudizio e di reazione in caso di emergenza. I pazienti devono essere informati di questi effetti e devono essere avvertiti che la loro capacità di guidare veicoli o di usare macchinari potrebbe essere compromessa.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti avversi osservati con citalopram sono in genere lievi e transitori. Essi sono più frequenti durante la prima o le prime due settimane di trattamento e solitamente in seguito si attenuano. Le reazioni avverse sono presentate secondo terminologia MedDRA..

Per le reazioni seguenti è stata scoperta una relazione dose-risposta: aumento della sudorazione, bocca secca, insonnia, sonnolenza, diarrea, nausea e affaticamento.

La tabella mostra la percentuale delle reazioni avverse associate agli SSRI e/o a citalopram osservate in  $\geq 1\%$  dei pazienti in studi in doppio cieco controllati con placebo o nel periodo post-marketing. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $\leq 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Ipersensibilità, reazione anafilattica
Patologie endocrine	Non nota	Inappropriata secrezione di ADH
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito, perdita di peso
	Non comune	Aumento dell'appetito, aumento di peso
	Raro	Iponatriemia
	Non nota	Ipopotassiemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Agitazione, diminuzione della libido, ansia, nervosismo, stato confusionale, orgasmo anormale (donne), sogni anormali
	Non comune	Aggressione, depersonalizzazione, allucinazioni, mania
	Non nota	Attacco di panico, bruxismo, irrequietezza, idea suicida, comportamento suicida <sup>1</sup>
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza, insonnia, cefalea
	Comune	Tremore, parestesia, capogiri, disturbi dell'attenzione
	Non comune	Sincope
	Raro	Convulsioni da grande male, discinesia, alterazioni del gusto
	Non nota	Convulsioni, sindrome serotoninergica, disturbi extrapiramidali, acatisia, disturbi del movimento
Patologie dell'occhio	Non comune	Midriasi
	Non nota	Disturbo visivo
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Bradycardia, tachicardia
	Non nota	Aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma
Patologie vascolari	Raro	Emorragia
	Non nota	Ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Sbadigli
	Non nota	Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Bocca secca, nausea
	Comune	Diarrea, vomito, stipsi
	Non nota	Emorragia gastrointestinale (compresa emorragia rettale)
Patologie epatobiliari	Raro	Epatite
	Non nota	Alterazione dei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Aumento della sudorazione
	Comune	Prurito
	Non comune	Orticaria, alopecia, rash, porpora, reazioni di fotosensibilità
	Non nota	Ecchimosi, angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia, artralgia
Patologie renali e urinarie	Non comune	Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Impotenza, disturbi dell'eiaculazione, mancata eiaculazione
	Non comune	Donne: menorragia
	Non nota	Donne: metrorragia, emorragia postpartum <sup>2</sup> Uomini: priapismo, galattorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento
	Non comune	Edema
	Raro	Piressia

Numero di pazienti: Citalopram/placebo = 1346/545

<sup>1</sup> Casi di pensieri suicidi e comportamento suicida sono stati riportati durante la terapia con citalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

<sup>2</sup> Questo evento è stato segnalato per la classe terapeutica di SSRI / SNRI (vedere paragrafi 4.4, 4.6)

#### Fratture ossee

Studi epidemiologici condotti principalmente su pazienti di 50 anni d'età e oltre, evidenziano un aumentato rischio di fratture ossee in pazienti che assumono SSRI e TCA. Il meccanismo alla base di tale effetto non è noto.

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassemia o con un preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 e 5.1).

#### Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento

L'interruzione del trattamento con citalopram (soprattutto se brusca) porta in genere a sintomi da sospensione.

Le reazioni più comunemente riportate sono vertigini, disturbi del sensorio (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi.

Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto quando il trattamento con citalopram non è più necessario, di sospendere la terapia in modo progressivo, mediante una riduzione graduale del dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### Tossicità

I dati clinici completi sul sovradosaggio con citalopram sono limitati e in molti casi il sovradosaggio è concomitante all'uso di altri medicinali/alcool. Sono stati riportati casi fatali di sovradosaggio con citalopram da solo, tuttavia la maggior parte dei casi mortali ha coinvolto il sovradosaggio di medicinali concomitanti.

##### Sintomi

Nel sovradosaggio con citalopram sono stati osservati i seguenti sintomi:

convulsioni, tachicardia, sonnolenza, prolungamento dell'intervallo QT, coma, vomito, tremore, ipotensione, arresto cardiaco, nausea, sindrome serotoninergica, agitazione, bradicardia, capogiri, blocco di branca, prolungamento dell'intervallo QRS, ipertensione, midriasi, torsioni di punta, stupore, sudorazione, cianosi, iperventilazione e aritmia atriale e ventricolare.

##### Trattamento

Non esiste alcun antidoto specifico noto a citalopram. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. È necessario prendere in considerazione l'uso di carbone attivo, di un lassativo osmotico (come il solfato di sodio) e l'evacuazione gastrica. Se lo stato di coscienza è compromesso, il paziente deve essere intubato. Devono inoltre essere monitorati l'ECG e i segni vitali.

In caso di sovradosaggio è consigliabile un monitoraggio ECG in pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio/bradiaritmie, in pazienti che utilizzano medicinali concomitanti che prolungano l'intervallo QT o in pazienti con alterazioni del metabolismo, ad esempio insufficienza epatica.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi; inibitori selettivi della serotonina –ricaptazione, Codice ATC: N06AB04.

Citalopram è un nuovo derivato biciclico ftalenico con effetto antidepressivo.

Studi biochimici e comportamentali hanno dimostrato che l'effetto farmacodinamico del citalopram è strettamente correlato ad una potente inibizione dell'uptake della 5-HT (5-idrossitriptamina = serotonina).

Citalopram non ha effetto sull'uptake della NA (noradrenalina) ed è quindi l'inibitore più selettivo dell'uptake della serotonina finora descritto, come dimostrato dal rapporto pari a 5000 tra le concentrazioni inibenti l'uptake della NA e della serotonina.

Citalopram non presenta alcuna influenza sull'uptake della DA (dopamina) o del GABA (acido gamma-aminobutirrico). Inoltre, né citalopram, né i suoi metaboliti hanno proprietà antidopaminergiche,

antiadrenergiche, antiserotoninergiche, antiistaminergiche o anticolinergiche e non inibiscono le MAO (monoaminoossidasi).

Citalopram non si lega ai recettori delle benzodiazepine, del GABA o degli oppioidi.

Dopo un trattamento prolungato, l'efficacia inibitoria sull'uptake della 5-HT è invariata; inoltre citalopram non induce variazioni nella densità dei neurorecettori come accade nella maggior parte degli antidepressivi triciclici e con i più recenti antidepressivi atipici.

Sono assenti gli effetti sui recettori colinergici muscarinici, sui recettori istaminici e sugli alfaadrenorecettori, con conseguente mancata insorgenza degli effetti collaterali legati alla inibizione di questi recettori: secchezza delle fauci, sedazione, ipotensione ortostatica, presenti dopo trattamento con molti medicinali antidepressivi.

Citalopram è unico per la sua estrema selettività di blocco dell'uptake e per l'assenza di attività agonista o antagonista sui recettori.

In uno studio in doppio cieco sull'ECG, controllato con placebo in volontari sani, la modifica dal basale nel QTc (correzione di Fridericia) è stata di 7.5 msec (90% CI 5.9-9.1) alla dose di 20 mg/die e di 16.7 msec (90% CI 15.0-18.4) alla dose di 60 mg/die (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Citalopram è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale (T max media di 2 ore dopo assunzione di gocce e T max media di 3 ore dopo assunzione di compresse). La biodisponibilità della formulazione in compresse è dell' 80%. La biodisponibilità relativa alla formulazione in gocce è approssimativamente il 25% più elevata della formulazione in compresse.

### Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione è circa 14 l/Kg (range 12-16 l/Kg). Il legame alle proteine plasmatiche è inferiore all'80%.

Come altri medicinali psicotropi, citalopram si distribuisce nell'organismo; le concentrazioni più elevate di farmaco e di metaboliti demetilati si trovano nei polmoni, nel fegato, nei reni, concentrazioni inferiori nella milza, nel cuore e nel cervello.

Il farmaco e i suoi metaboliti passano la barriera placentare e si distribuiscono nel feto in modo simile a quanto visto nella madre.

Una piccolissima quantità di citalopram e dei suoi metaboliti sono secreti nel latte materno.

### Biotrasformazione

Citalopram è metabolizzato a demetilcitalopram, didemetilcitalopram, citalopram N-ossido e, per deaminazione, a un derivato deaminato dell'acido propionico. Mentre il derivato dell'acido propionico è inattivo, demetilcitalopram, didemetilcitalopram e citalopram N-ossido, sono pure inibitori selettivi dell'uptake della serotonina, sebbene più deboli del composto di origine.

Nei pazienti, il citalopram non metabolizzato è il composto predominante nel plasma.

Il rapporto di concentrazione citalopram/demetilcitalopram nel plasma, allo stato stazionario, è mediamente di 3,4 dopo 15 ore e di 2 dopo 24 ore dalla somministrazione.

I livelli plasmatici di didemetilcitalopram e citalopram N-ossido sono generalmente molto bassi.

### Eliminazione

L'emivita biologica è di circa un giorno e mezzo.

La clearance plasmatica sistemica è pari a circa 0,4 l/min.

L'escrezione avviene con le urine e con le feci.

### Linearità

E' stata dimostrata una relazione lineare tra le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario e la dose somministrata, e nella maggior parte di pazienti lo stato stazionario è raggiunto entro la prima settimana di terapia.

Nella maggior parte dei pazienti i livelli dello stato stazionario sono compresi nel range 100-400 nM per una dose giornaliera pari a 40 mg.

#### Pazienti anziani (>65 anni)

Nei pazienti anziani, in seguito alla riduzione della velocità di metabolizzazione, la emivita si allunga (1,5-3,75 giorni) ed i valori di clearance si riducono (0,08-0,3 l/min); le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono due volte più elevate che nei pazienti giovani trattati con la medesima dose.

#### Funzionalità epatica ridotta

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica citalopram viene eliminato più lentamente; la emivita biologica raddoppia e le concentrazioni plasmatiche nello stato stazionario sono circa due volte più elevate che nei pazienti con funzionalità epatica normale.

#### Funzionalità renale ridotta

Citalopram viene eliminato più lentamente nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata, ma il fenomeno non ha alcuna influenza importante sulla farmacocinetica del medicinale. Attualmente non vi sono informazioni sulla farmacocinetica del citalopram nella insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 20 ml/min).

#### Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

Non è stata effettuata una valutazione tra concentrazione plasmatica ed effetto; nemmeno gli effetti collaterali sembrano correlati alle concentrazioni plasmatiche del medicinale.

Il fattore di conversione da nM a ng/ml (riferito alla base) è 0,32 per il citalopram e 0,31 per il demetilcitalopram.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il medicinale non ha potere teratogeno e non influisce sulla riproduzione o sulle condizioni perinatali, non ha effetto mutageno né carcinogenetico.

I dati sugli animali hanno dimostrato che citalopram induce una riduzione dell'indice di fertilità e dell'indice di gravidanza, una riduzione nel numero di impianti, spermatozoi anormali a livelli di esposizione ben al di sopra dell'esposizione umana.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Metilparaidrossibenzoato, propilparaidrossibenzoato, etanolo, idrossietilcellulosa, acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Le gocce devono essere miscelate solo con acqua, succo d'arancia o succo di mela.

### **6.3 Periodo di Validità**

2 anni

Dopo prima apertura del flacone: 4 mesi.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce .

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio di cartone contenente un flacone in vetro da 15 ml munito di tappo contagocce.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento e la manipolazione.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH – Biochemiestrasse, 10 – 6250 Kundl – Austria

Legale Rappresentante per l'Italia:

Sandoz S.p.A. – Largo Umberto Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA) - Italia

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 036039016 - 40 mg/ml gocce orali, soluzione, flacone da 15 ml

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

27 giugno 2005

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco