

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Citalopram ABC 20 mg compresse rivestite con film

Citalopram ABC 40 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Citalopram ABC 20 mg compresse rivestite con film

Principio attivo:

citalopram bromidrato 25,00 mg pari a citalopram 20 mg

Eccipienti con effetti noti:

lattosio monoidrato

Citalopram ABC 40 mg compresse rivestite con film

Principio attivo:

citalopram bromidrato 50,00 mg pari a citalopram 40 mg

Eccipienti con effetti noti:

lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Sindromi depressive endogene e prevenzione delle ricadute e delle ricorrenze.

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

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### *Depressione*

Adulti:

Citalopram deve essere somministrato come singola dose orale giornaliera da 20 mg.

Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 40 mg 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 tempo al fine di prevenire nuovi episodi depressivi.

##### *Disturbi di panico*

Adulti:

Per la prima settimana di trattamento la dose raccomandata è di 10 mg, successivamente la dose viene aumentata a 20 mg al giorno. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 40 mg al giorno.

La massima efficacia viene raggiunta dopo circa 3 mesi di trattamento.

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.

##### *Insufficienza renale*

In questi pazienti è consigliabile attenersi al dosaggio minimo consigliato.

Pazienti anziani (> 65 anni di età)

Per i pazienti anziani, la dose deve essere ridotta a metà della dose raccomandata, ad esempio 10-20 mg al giorno. La dose massima raccomandata per gli anziani è pari a 20 mg 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 10 mg al giorno. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno. Si consiglia cautela ed una attenzione maggiore nella titolazione posologica in pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta (vedere paragrafo 5.2).

#### Metabolizzatori lenti del CYP2C19

Per i pazienti noti per essere metabolizzatori lenti in merito al CYP2C19 è raccomandata una dose iniziale di 10 mg 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 20 mg al giorno (vedere paragrafo 5.2).

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

Citalopram ABC non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

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

#### 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 ABC la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno 1-2 settimane per ridurre il rischio di reazione da sospensione (vedere 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego” e paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati”).

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 (vedere paragrafo 6.1).

#### IMAO (inibitori delle monoammino-ossidasi)

Si sono presentati alcuni casi con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica. La somministrazione contemporanea di SSRI e MAO-inibitori può causare gravi reazioni avverse a volte letali.

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).

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l’allattamento.

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 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 d’impiego

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

La somministrazione contemporanea di citalopram e MAO-inibitori può causare crisi ipertensive. Pertanto citalopram non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con MAO-inibitori e comunque non

prima di almeno 14 giorni dopo la loro sospensione. Un trattamento a base di MAO-inibitori può essere iniziato 7 giorni dopo la sospensione del citalopram (vedere paragrafo 4.3 “Controindicazioni” e paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione”).

#### *Ansia paradossa*

Alcuni pazienti con disturbi da panico possono sperimentare 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 ad una secrezione inadeguata di 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.

#### *Mania*

Nei pazienti con malattia maniaco-depressiva può insorgere 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 farmaci 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.

#### *Farmaci serotoninergici*

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

#### *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 (FANS, acido acetilsalicilico, ticlopidina, ecc.) 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).

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postpartum (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

#### *ECT (terapia elettroconvulsiva)*

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

#### *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 paragrafo 4.5).

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

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 ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) 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 alle esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari. 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.

### *Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico*

La depressione è associata ad un aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). 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 patologie 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 ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono noti per essere a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici controllati con placebo condotti con farmaci antidepressivi su pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al 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) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamento o pensieri suicidari 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 una 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.

### *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.

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con SSRI

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

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 (compreso parestesia e sensazione di scossa elettrica), 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, 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 la 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 di ridurre gradualmente la dose di Citalopram ABC quando si sospende il trattamento, nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con SSRI, paragrafo 4.2 “Posologia e modo di somministrazione”).

#### *Psicosi*

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

#### *Glaucoma ad angolo chiuso*

Gli SSRI compreso il citalopram possono avere un effetto sulle dimensioni della pupilla con conseguente midriasi. Questo effetto midriatico è in grado di ridurre l'angolo dell'occhio con conseguente aumento della pressione intraoculare e di causare il 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.

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

Pazienti con insufficienza epatica devono iniziare il trattamento con una dose bassa ed essere attentamente monitorati.

#### *Pazienti con funzionalità renale ridotta*

Nei pazienti con funzionalità renale fortemente ridotta è consigliabile attenersi al dosaggio minimo consigliato.

#### **Citalopram ABC compresse contiene lattosio**

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### **Citalopram ABC compresse contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

### **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*

La somministrazione contemporanea di MAO-inibitori, ivi compresi i MAO-inibitori reversibili (RIMA), quali la moclobemide, può causare gravi reazioni avverse a volte letali, quali crisi ipertensive o una sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3. “Controindicazioni” e paragrafo 4.4. “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

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.

### *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.

### *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.

## 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 (vedere paragrafo 4.3).

### *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 farmaci deve essere effettuato con cautela. Il monitoraggio di routine dei livelli di litio deve essere continuato come al solito.

La co-somministrazione con farmaci serotoninergici (per esempio tramadolo, sumatriptano) 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 sumatriptano 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 il paragrafo 4.4). Le interazioni farmacocinetiche non sono state indagate.

### *Emorragie*

Si richiede cautela nei pazienti che vengono trattati contemporaneamente con anticoagulanti, farmaci che influenzano la funzione piastrinica, come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), l'acido acetilsalicilico, dipiridamolo e ticlopidina o altri farmaci (per esempio antipsicotici atipici) che possono aumentare il rischio di emorragie (vedere il 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 il 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 farmaci 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 [tioxanteni e butirrofenoni]), meflochina, bupropione e tramadolo).

#### *Interazioni farmacocinetiche*

La biotrasformazione di citalopram a demetilcitalopram è mediato dagli isoenzimi CYP2C19 (circa il 38%), CYP3A4 (circa il 31%) e CYP2D6 (circa il 31%) del sistema 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 (vedi anche sopra).

#### *Cimetidina*

Cimetidina (noto inibitore enzimatico) causa un moderato aumento dei livelli medi plasmatici di citalopram allo stato stazionario. Si raccomanda cautela quando si somministra citalopram in combinazione con cimetidina. 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 citalopram viene 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 raddoppio 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 di farmacocinetica, non è stato dimostrato alcun effetto sui livelli di citalopram o di imipramina, sebbene il livello di desipramina, il metabolita principale dell'imipramina, risultasse aumentato. Quando la desipramina è associata al citalopram, si è osservato un aumento della concentrazione plasmatica di desipramina. Può essere necessaria una riduzione della dose di desipramina.

#### **4.6. Fertilità, Gravidanza e allattamento**

Sebbene gli studi effettuati sugli animali da esperimento non abbiano evidenziato segni di potenziale teratogenicità, né effetti sulla riproduzione o sulle condizioni perinatali, poiché il citalopram con i suoi metaboliti passa la barriera placentare e poiché una piccolissima quantità viene riscontrata nel latte materno, se ne sconsiglia l'uso durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3. "Controindicazioni").

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).

#### *Gravidanza*

L'innocuità di citalopram in gravidanza non è stata stabilita.

Una grande quantità di dati su donne in gravidanza (oltre 2500 risultati esposti) non indica alcuna tossicità malformativa feto/neonatale. Se clinicamente necessario, citalopram può essere usato durante la gravidanza, tenendo conto dei fattori menzionati di seguito.

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 del reuptake della serotonina (SSRI) 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.



### 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 maschile

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.

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

Citalopram presenta un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

I farmaci psicoattivi possono ridurre la capacità di giudicare e reagire alle emergenze. I pazienti devono essere informati di questi effetti e che la loro capacità di guidare un'automobile o usare macchinari può essere compromessa.

### 4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni secondarie osservate sono in generale di lieve entità e di tipo transitorio.

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 al MedDRA Preferred Term Level.

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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi        | Frequenza  | Reazione avversa                                                                                                      |
|---------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patologie del sistema emolinfopoietico      | Non nota   | Trombocitopenia                                                                                                       |
| Disturbi del sistema immunitario            | Non nota   | Ipersensibilità, reazione anafilattica                                                                                |
| Patologie endocrine                         | Non nota   | Inappropriata secrezione di ADH (specie nelle donne anziane)                                                          |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Comune     | Diminuzione dell'appetito, perdita di peso                                                                            |
|                                             | Non comune | Aumento dell'appetito, aumento di peso                                                                                |
|                                             | Rara       | Iponatriemia                                                                                                          |
|                                             | Non nota   | Ipotassiemia                                                                                                          |
| Disturbi psichiatrici                       | Comune     | Agitazione, diminuzione della libido, ansia, nervosismo, stato confusionale, orgasmo anomalo (femmine), sogni anomali |
|                                             | Non comune | Aggressione, depersonalizzazione, allucinazioni, mania                                                                |
|                                             | Non nota   | Attacco di panico, bruxismo, irrequietezza, ideazione suicidaria, comportamento suicidario <sup>1</sup>               |
|                                             | Rari       | Irrequietezza psicomotoria/Acatisia (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").             |

|                                                                   |              |                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patologie del sistema nervoso                                     | Molto comune | Sonnolenza, insonnia, mal di testa                                                                |
|                                                                   | Comune       | Tremore, parestesia, capogiri, disturbi dell'attenzione                                           |
|                                                                   | Non comune   | Sincope                                                                                           |
|                                                                   | Rara         | 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, anormalità della vista                                                           |
| 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                 |
| Patologie vascolari                                               | Rara         | Emorragia                                                                                         |
|                                                                   | Non nota     | Ipotensione ortostatica                                                                           |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche                 | Comune       | Sbadigli                                                                                          |
|                                                                   | Non nota     | Epistassi                                                                                         |
| Patologie gastrointestinali                                       | Molto comune | Secchezza delle fauci, nausea                                                                     |
|                                                                   | Comune       | Diarrea, vomito, stipsi                                                                           |
|                                                                   | Non nota     | Emorragia gastrointestinale (compresa emorragia rettale)                                          |
| Patologie epatobiliari                                            | Rara         | 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, angioedemi                                                                             |
| 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 | Femmine: menorragia                                                                                         |
|                                                                          | Non nota   | Femmine: metrorragia, emorragia postpartum*<br>Maschi: priapismo, galattorrea                               |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Comune     | Affaticamento                                                                                               |
|                                                                          | Non comune | Edema                                                                                                       |
|                                                                          | Rara       | Piressia                                                                                                    |
|                                                                          | Molto rari | Reazioni da ipersensibilità, sindrome serotoninergica, sintomi da astinenza (capogiro, nausea e parestesie) |

<sup>1</sup> Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati riportati durante la terapia con citalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere il paragrafo 4.4).

\* L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### *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 (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emozionale, 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 che, se non è più richiesto il trattamento con Citalopram ABC, vi sia una graduale interruzione, condotta tramite un decremento graduale della dose (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo somministrazione" e paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

#### *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 TCAs. Il meccanismo alla base di tale effetto non è noto.

#### 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 comprensivi sul sovradosaggio da Citalopram sono limitati e molti casi coinvolgono sovradosaggi concomitanti di altre droghe/alcol. Sono stati riportati casi fatali da sovradosaggio di citalopram da solo; comunque la maggior parte dei casi fatali sono dovuti al sovradosaggio con medicazioni concomitanti.

### **Sintomi**

Nei casi di sovradosaggio sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati: stanchezza, debolezza, sedazione, convulsioni entro poche ore dall'assunzione, tachicardia, sonnolenza, allungamento

dell'intervallo QT, coma, vomito, tremore, ipotensione, arresto cardiaco, nausea, sindrome da serotonina, agitazione, bradicardia, vertigini, blocco della conduzione elettrica nel cuore, prolungamento del QRS, ipertensione, midriasi, torsioni di punta, stupore, sudorazione, cianosi, iperventilazione e aritmia atrioventricolare, raramente rhabdomiolisi.

È raro che il sovradosaggio sia fatale. Un paziente adulto è sopravvissuto dopo avere ingerito 5.200 mg di citalopram.

#### *Trattamento*

Non si conoscono antidoti specifici al citalopram. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Si devono tenere in considerazione il carbone attivo, lassativi osmotici (come il solfato di sodio) e lavanda gastrica che dovrebbe essere effettuata non appena possibile dopo l'ingestione orale e la pervietà delle vie aeree deve essere mantenuta. In presenza di compromissione dello stato di coscienza il paziente deve essere intubato. Si devono mantenere sotto controllo ECG e i segni vitali.

Somministrare ossigeno in caso di ipossia e diazepam in caso di convulsioni.

È consigliabile la sorveglianza medica per circa 24 ore, nonché un monitoraggio ECG se la dose ingerita è superiore a 600 mg.

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.

Un allargamento del complesso QRS può essere normalizzato da una infusione di NaCl ipertonica.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi; inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

Codice ATC: N 06 AB 04

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 a 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 trattamento prolungato, l'efficacia inibitoria sull'uptake della 5-HT è invariata; inoltre citalopram non induce variazioni nella densità dei neurorecettori come accade con la 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 alfa-adrenorecettori, con conseguente mancata insorgenza degli effetti collaterali legati alla inibizione di questi recettori: secchezza delle fauci, sedazione, ipotensione ortostatica, presenti dopo trattamento con molti farmaci 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 sezioni 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 farmaci 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*

È stata dimostrata una relazione lineare tra le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario e la dose somministrata, e nella maggior parte dei 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, l'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; l'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 farmaco. 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 farmaco.

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 farmaco 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 del numero di impianti, spermatozoi anormali a livelli di esposizione ben al di sopra dell'esposizione umana.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato, amido di mais, cellulosa microcristallina, glicerolo, copolividone, sodio croscarmellosso, magnesio stearato, opadry Y-1-7000 (idrossipropilmetilcellulosa, diossido di titanio e glicolpolietilene).

### **6.2. Incompatibilità**

Nessuna

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

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

Le compresse vengono confezionate in blister PVC/Alluminio.

28 compresse 20 mg

14 compresse 40 mg

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

Nessuna istruzione particolare.

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

ABC Farmaceutici S.p.A. - Corso Vittorio Emanuele II, 72 - 10121 Torino

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

Citalopram ABC 20 mg compresse rivestite - 28 compresse; AIC n. 036043026

Citalopram ABC 40 mg compresse rivestite - 14 compresse; AIC n. 036043038

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Ottobre 2008

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Citalopram ABC 40 mg/ml gocce orali, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Gocce orali 40 mg/ml, soluzione

Un ml (= 20 gocce) di soluzione contiene:

Principio attivo: citalopram cloridrato 44,48 mg pari a citalopram 40 mg

Eccipienti: metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, etanolo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Sindromi depressive endogene e prevenzione delle ricadute e delle ricorrenze.

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

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### *Depressione*

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 di panico*

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

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

Citalopram ABC non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

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).

#### 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).

#### Insufficienza renale

In questi pazienti è consigliabile attenersi al dosaggio minimo consigliato.

#### 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 ABC la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno 1-2 settimane per ridurre il rischio di reazioni da sospensione (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" e paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Se si dovessero manifestare, a seguito della riduzione della dose o al momento dell'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.

#### **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:

| Compresse | Soluzione |
|-----------|-----------|
|-----------|-----------|

|       |                |
|-------|----------------|
| 10 mg | 8 mg (4 gocce) |
|-------|----------------|

|       |                 |
|-------|-----------------|
| 20 mg | 16 mg (8 gocce) |
|-------|-----------------|

|       |                  |
|-------|------------------|
| 30 mg | 24 mg (12 gocce) |
|-------|------------------|

|       |                  |
|-------|------------------|
| 40 mg | 32 mg (16 gocce) |
|-------|------------------|

#### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. (vedere paragrafo 6.1).

Età inferiore ai 18 anni.

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 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).

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.**



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

La somministrazione contemporanea di SSRI e MAO-inibitori può causare gravi reazioni avverse a volte letali e la comparsa di crisi ipertensive. Pertanto citalopram non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con MAO-inibitori e comunque non prima di almeno 14 giorni dopo la loro sospensione.

Un trattamento a base di MAO-inibitori può essere iniziato 7 giorni dopo la sospensione del citalopram. Qualora il paziente entrasse in una fase maniacale, il trattamento deve essere sospeso e si deve istituire un trattamento appropriato con neurolettici.

#### *Ansia paradossa*

Alcuni pazienti con disturbi da panico possono sperimentare 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.

#### *Mania*

Nei pazienti con malattia maniaco-depressiva può insorgere 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 farmaci 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.

#### *Farmaci serotoninergici*

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

#### *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 (FANS, acido acetilsalicilico, ticlopidina, ecc.) 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).

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postpartum (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

#### *ECT (terapia elettroconvulsiva)*

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

### *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 paragrafo 4.5).

### *Assunzione da parte di bambini ed 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 ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) 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 suicidari. Per di più, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per bambini e adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

### *Suicidio/Ideazione suicidaria*

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). 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 patologie psichiatriche per le quali citalopram è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. 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 ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici controllati con il placebo condotti con farmaci antidepressivi su pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al 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) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamento o pensieri suicidari 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 una 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 sviluppino questi sintomi l'aumento del dosaggio può essere dannoso.

### *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.

#### *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 "Effetti indesiderati").

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 (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (comprese insonnia e sogni vividi), 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 o 3 mesi o più). Si consiglia, pertanto, di ridurre gradualmente la dose di Citalopram quando si sospende il trattamento nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con SSRI", paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

#### *Glaucoma ad angolo chiuso*

Gli SSRI compreso il citalopram possono avere un effetto sulle dimensioni della pupilla con conseguente midriasi. Questo effetto midriatico è in grado di ridurre l'angolo dell'occhio con conseguente aumento della pressione intraoculare e di causare il 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.

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

Pazienti con insufficienza epatica devono iniziare il trattamento con una dose bassa ed essere attentamente monitorati.

#### *Pazienti con funzionalità renale ridotta*

Nei pazienti con funzionalità renale fortemente ridotta è consigliabile attenersi al dosaggio minimo consigliato.

### **Citalopram ABC gocce orali, soluzione contiene etanolo**

Questo medicinale contiene 60,8 mg di alcol (etanolo) in 16 gocce di soluzione.

La quantità in 16 gocce di questo medicinale è equivalente a meno di 2 ml di birra o di 1 ml di vino.

La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

### **Citalopram ABC gocce orali, soluzione contiene metil paraidrossibenzoato e propil paraidrossibenzoato**

Possano causare reazioni allergiche (anche ritardate).

#### **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*

La somministrazione contemporanea di MAO-inibitori, ivi compresi i MAO- inibitori reversibili (RIMA), quali la moclobemide, può causare gravi reazioni avverse a volte letali, quali crisi ipertensive o una sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3 “Controindicazioni” e paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

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.

###### *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 sparfloxacin, moxifloxacin, eritromicina IV, pentamidina, trattamenti antimalarici, in particolare alofantrina), alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina), etc.

###### *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.

##### 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 (vedere paragrafo 4.3).

###### *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 farmaci deve essere effettuato con cautela. Il monitoraggio di routine dei livelli di litio deve essere continuato come al solito.

La co-somministrazione con farmaci serotoninergici (per esempio tramadolo, sumatriptano) 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 sumatriptano 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 il paragrafo 4.4). Le interazioni farmacocinetiche non sono state indagate.

### *Emorragie*

Si richiede cautela nei pazienti che vengono trattati contemporaneamente con anticoagulanti, farmaci che influenzano la funzione piastrinica, come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), l'acido acetilsalicilico, dipiridamolo e ticlopidina o altri farmaci (per esempio antipsicotici atipici) che possono aumentare il rischio di emorragie (vedere il 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 il 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 farmaci 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 [tioxanteni e butirrofenoni]), meflochina, bupropione e tramadolo).

### *Interazioni farmacocinetiche*

La biotrasformazione di citalopram in demetilcitalopram è mediato dagli isoenzimi, CYP2C19 (circa il 38%), CYP3A4 (circa il 31%) e CYP2D6 (circa il 31%) del sistema 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 (vedi anche sopra).

### *Cimetidina*

Cimetidina (noto inibitore enzimatico) causa un moderato aumento dei livelli medi plasmatici di citalopram allo stato stazionario. Si raccomanda cautela quando si somministra citalopram in combinazione con cimetidina. 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 citalopram viene utilizzato in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (per 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 raddoppio 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 di farmacocinetica, non è stato dimostrato alcun effetto sui livelli di citalopram o di imipramina, sebbene il livello di desipramina, il metabolita principale dell'imipramina, risultasse aumentato. Quando la desipramina è associata al citalopram, si è osservato un aumento della concentrazione plasmatica di desipramina. Può essere necessaria una riduzione della dose di desipramina.

#### **4.6. Fertilità, Gravidanza e allattamento**

Sebbene gli studi effettuati sugli animali da esperimento non abbiano evidenziato segni di potenziale teratogenicità né effetti sulla riproduzione o sulle condizioni perinatali, poiché il citalopram con i suoi metaboliti passa la barriera placentare e una piccola quantità viene riscontrata nel latte materno, se ne sconsiglia l'uso durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

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).

#### *Gravidanza*

L'innocuità di citalopram in gravidanza non è stata stabilita.

Una grande quantità di dati su donne in gravidanza (oltre 2500 risultati esposti) non indica alcuna tossicità malformativa feto/neonatale. Se clinicamente necessario, citalopram può essere usato durante la gravidanza, tenendo conto dei fattori menzionati di seguito.

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 del reuptake 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.

#### 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 maschile

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.

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

Citalopram presenta un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare e di usare macchinari. I farmaci psicoattivi possono ridurre la capacità di giudicare e reagire alle emergenze. I pazienti devono essere informati di questi effetti e che la loro capacità di guidare un'automobile o usare macchinari può essere compromessa.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni secondarie osservate sono in generale di lieve entità e di tipo transitorio. 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 al MedDRA Preferred Term Level. 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi        | Frequenza  | Reazione avversa                                                                                                      |
|---------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patologie del sistema emolinfopoietico      | Non nota   | Trombocitopenia                                                                                                       |
| Disturbi del sistema immunitario            | Non nota   | Ipersensibilità, reazione anafilattica                                                                                |
| Patologie endocrine                         | Non nota   | Inappropriata secrezione di ADH (specie nelle donne anziane)                                                          |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Comune     | Diminuzione dell'appetito, perdita di peso                                                                            |
|                                             | Non comune | Aumento dell'appetito, aumento di peso                                                                                |
|                                             | Rara       | Iponatriemia                                                                                                          |
|                                             | Non nota   | Ipotassiemia                                                                                                          |
| Disturbi psichiatrici                       | Comune     | Agitazione, diminuzione della libido, ansia, nervosismo, stato confusionale, orgasmo anomalo (femmine), sogni anomali |
|                                             | Non comune | Aggressione, depersonalizzazione, allucinazioni, mania                                                                |

|                                                                   |              |                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | Non nota     | Attacco di panico, bruxismo, irrequietezza, ideazione suicidaria, comportamento suicidario <sup>1</sup>  |
|                                                                   | Rari         | Irrequietezza psicomotoria/Acatisia (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”) |
| Patologie del sistema nervoso                                     | Molto comune | Sonnolenza, insonnia, mal di testa                                                                       |
|                                                                   | Comune       | Tremore, parestesia, capogiri, disturbi dell’attenzione                                                  |
|                                                                   | Non comune   | Sincope                                                                                                  |
|                                                                   | Rara         | 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, anormalità della vista                                                                  |
| 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                        |
| Patologie vascolari                                               | Rara         | Emorragia                                                                                                |
|                                                                   | Non nota     | Ipotensione ortostatica                                                                                  |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche                 | Comune       | Sbadigli                                                                                                 |
|                                                                   | Non nota     | Epistassi                                                                                                |
| Patologie gastrointestinali                                       | Molto comune | Secchezza delle fauci, nausea                                                                            |
|                                                                   | Comune       | Diarrea, vomito, stipsi                                                                                  |
|                                                                   | Non nota     | Emorragia gastrointestinale (compresa emorragia rettale)                                                 |
| Patologie epatobiliari                                            | Rara         | 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, angioedemi                                                                                    |
| 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 | Femmine: menorragia                                                                                         |
|                                                                          | Non nota   | Femmine: metrorragia, emorragia postpartum*<br>Maschi: priapismo, galattorrea                               |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Comune     | Affaticamento                                                                                               |
|                                                                          | Non comune | Edema                                                                                                       |
|                                                                          | Rara       | Piressia                                                                                                    |
|                                                                          | Molto rari | Reazioni da ipersensibilità, sindrome serotoninergica, sintomi da astinenza (capogiro, nausea e parestesie) |

1 Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati riportati durante la terapia con citalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere il paragrafo 4.4).

\* L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### *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 (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emozionale, 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 che, se non è più richiesto il trattamento con CITALOPRAM, vi sia una graduale interruzione, condotta tramite un decremento graduale della dose (vedi paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" e paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

#### *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 TCAs. Il meccanismo alla base di tale effetto non è noto.

#### 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 comprensivi sul sovradosaggio da Citalopram sono limitati e molti casi coinvolgono sovradosaggi concomitanti di altre droghe/alcol. Sono stati riportati casi fatali da sovradosaggio di

citalopram da solo; comunque la maggior parte dei casi fatali sono dovuti al sovradosaggio con medicazioni concomitanti.

#### Sintomi

Nei casi di sovradosaggio sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati: stanchezza, debolezza, sedazione, capogiro, convulsioni entro poche ore dall'assunzione, tachicardia, sonnolenza, allungamento dell'intervallo QT, coma, vomito, tremore, ipotensione, arresto cardiaco, nausea, sindrome da serotonina, agitazione, bradicardia, vertigini, blocco della conduzione elettrica nel cuore, prolungamento del QRS, ipertensione, midriasi, torsioni di punta, stupore, sudorazione, cianosi, iperventilazione e aritmia atrioventricolare, raramente rhabdomiolisi.

È raro che il sovradosaggio sia fatale. Un paziente adulto è sopravvissuto dopo aver ingerito 5.200 mg di citalopram.

#### Trattamento

Non si conoscono antidoti specifici al citalopram. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Si devono tenere in considerazione il carbone attivo, lassativi osmotici (come il solfato di sodio) e lavanda gastrica che dovrebbe essere effettuata non appena possibile dopo l'ingestione orale e la pervietà delle vie aeree deve essere mantenuta. In presenza di compromissione dello stato di coscienza il paziente deve essere intubato. Si devono mantenere sotto controllo ECG e i segni vitali.

Somministrare ossigeno in caso di ipossia e diazepam in caso di convulsioni.

È consigliabile la sorveglianza medica per circa 24 ore nonché un monitoraggio ECG se la dose ingerita è superiore a 600 mg.

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.

Un allargamento del complesso QRS può essere normalizzato da una infusione di NaCl ipertonica.

## 5. PROPRIETÀ 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, dei 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 farmaci 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 sezioni 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 di 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 farmaci 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 per deaminazione, a un derivato deaminato dell'acido propionico, mentre il derivato dell'acido propionico 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 e' 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, l'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 farmaco.

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 farmaco.

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

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

Il farmaco 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 del numero di impianti, spermatozoi anormali a livelli di esposizione ben al di sopra dell'esposizione umana.

## **6. INFORMAZIONI farmaceutiche**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, etanolo, idrossietilcellulosa, acqua depurata.

### **6.2. Incompatibilità**

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

### **6.3. Periodo di Validità**

3 anni

Utilizzare il prodotto entro 4 mesi dalla prima apertura del flacone.

### **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a 25°C al riparo dalla luce nel confezionamento originale. Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### **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.

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

ABC Farmaceutici S.p.A. - Corso Vittorio Emanuele II, 72 - 10121 Torino

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

Citalopram ABC 40 mg/ml gocce orali, soluzione- flacone 15 ml: AIC n.: 036043014

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

27/06/2005

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**