

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. Denominazione del medicinale

CITALOPRAM MYLAN GENERICS 20 mg compresse rivestite con film

### 2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni compressa contiene citalopram bromidrato equivalente a 20 mg di citalopram.

#### Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 53,28 mg di lattosio monoidrato

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

### 3. Forma farmaceutica

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film, bianche, ovali, normali convesse con impresso "CM + linea di frattura 20" su di un lato e "G" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. Informazioni cliniche

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento di episodi depressivi maggiori.

Trattamento di crisi di panico con o senza agorafobia.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Episodi depressivi maggiori*

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. In generale, il miglioramento nei pazienti inizia dopo 2-4 settimane.

Come con tutti i medicinali antidepressivi, la dose deve essere rivalutata e aggiustata, se necessario, entro 3 o 4 settimane dall'inizio della terapia e successivamente quando ritenuto clinicamente appropriato. Benché vi possa essere un aumentato potenziale per la comparsa di effetti indesiderati a dosi più elevate, se dopo alcune settimane alla dose raccomandata, si osserva una risposta insufficiente, alcuni pazienti possono trarre beneficio da un aumento di dose fino a un massimo di 40 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Gli aggiustamenti posologici devono essere fatti accuratamente, su di una base individuale, per mantenere il paziente alla dose efficace più bassa.

Dopo l'inizio del trattamento non ci si deve aspettare un effetto antidepressivo per almeno due settimane. Il trattamento deve continuare fino a che il paziente rimanga asintomatico per almeno 4-6 mesi per dare un'adeguata protezione contro possibili ricadute. *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.

I pazienti devono iniziare a 10 mg/die e la dose deve essere aumentata gradualmente di 10 mg alla volta, secondo la risposta del paziente, fino alla dose raccomandata. Si raccomanda una dose iniziale

bassa per minimizzare il potenziale peggioramento dei sintomi di panico, che in genere come è noto compaiono all'inizio del trattamento di questo disturbo. Benché vi possa essere un aumentato potenziale per la comparsa di effetti indesiderati a dosi più elevate, se dopo alcune settimane alla dose raccomandata, si osserva una risposta insufficiente, alcuni pazienti possono trarre beneficio da un aumento di dose fino a un massimo di 40 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Gli aggiustamenti posologici devono essere fatti accuratamente, su di una base individuale, per mantenere il paziente alla dose efficace più bassa.

La massima efficacia del citalopram nel trattamento dei disturbi di panico viene raggiunta dopo circa 3 mesi di trattamento. Secondo la risposta individuale del paziente, può essere necessario continuare il trattamento per diversi mesi o più. I dati sull'efficacia da studi clinici con durata maggiore di 6 mesi sono insufficienti.

#### 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 iniziale raccomandata è pari a 10 mg al giorno. La dose massima raccomandata è pari a 20 mg al giorno.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del citalopram non sono state stabilite nel trattamento di bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Pertanto, il citalopram non deve essere utilizzato in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4).

#### 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. Questi pazienti devono essere monitorati clinicamente (vedere paragrafo 5.2).

#### Ridotta funzionalità renale:

Un aggiustamento della dose non è necessario in pazienti con disfunzioni renali lievi o moderate. Non sono disponibili informazioni per casi di grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/minuto). Pertanto, si consiglia particolare cautela nei pazienti con grave compromissione renale (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).

#### Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del citalopram:

È necessario evitare una sospensione improvvisa della somministrazione. Quando si decide la sospensione della terapia con citalopram, la dose deve essere gradualmente ridotta lungo un periodo di almeno una o due settimane al fine di ridurre il rischio di sintomi da astinenza (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). In presenza di sintomi insostenibili a seguito di una diminuzione della dose o di sospensione della terapia, è possibile prendere in considerazione la possibilità di tornare a somministrare la dose prescritta in precedenza. In seguito, il medico potrà continuare a diminuire la dose, ma in maniera più graduale.

#### Modo di somministrazione

##### Per uso orale

Citalopram deve essere somministrato come dose singola al mattino oppure alla sera. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo ma con liquidi.

### 4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Inibitori delle monoaminossidasi (I-MAO) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).  
Casi di gravi e talvolta fatali reazioni sono state riportate in pazienti che avevano assunto un SSRI in concomitanza ad inibitori delle monoaminossidasi (MAOI), inclusi la selegilina MAOI selettiva ed i MAO-inibitori reversibili (RIMA), la moclobemide ed in pazienti che hanno recentemente interrotto il trattamento con un SSRI iniziando ad assumere un MAO-inibitore. Alcuni casi presentavano caratteristiche simile a quelle della sindrome serotoninica.
- Citalopram non deve essere dato a pazienti in trattamento con gli MAO-inibitori, inclusa la selegilina, in dosi giornaliere che superino i 10mg/die. Citalopram non deve essere somministrato nei 14 giorni successivi all'interruzione del MAO-inibitore irreversibile o per il periodo specificato nelle relative istruzioni prescrittive del RIMA ad es. moclobemide, dopo l'interruzione di un MAO-inibitore reversibile (RIMA). Gli I-MAO non devono essere introdotti per 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento con (vedere paragrafo 4.5).
- *5-HT agonisti:*  
Si ritiene che gli effetti serotoninergici del sumatriptan siano aumentati dagli SSRI. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori evidenze si consiglia di non usare citalopram in associazione con 5-HT-agonisti come il sumatriptan.
- Citalopram è controindicato in combinazione con il linezolid a meno che non ci siano strutture per una stretta osservazione ed il monitoraggio della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.5).
- Citalopram non deve essere utilizzato in concomitanza con il pimozide (vedere paragrafo 4.5).
- Citalopram è controindicato per i pazienti di cui è noto che sono affetti da prolungamento dell'intervallo QT o sindrome congenita del QT lungo.
- Citalopram è controindicato in co-somministrazione con medicinali noti per causare un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Pazienti anziani e pazienti con compromissione renale ed epatica

Per il trattamento dei pazienti anziani e pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica vedere il paragrafo 4.2.

#### Popolazione pediatrica sotto i 18 anni di età

Citalopram non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.2). Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggior 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 i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

#### Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento del quadro clinico

La depressione è associata ad un aumento del rischio di ideazione suicidaria, autolesionismo e suicidio (suicidio – eventi correlati). Questo rischio persiste fino a quando non si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane o più di

trattamento, i pazienti devono essere attentamente controllati fino a quando non si verifichi tale miglioramento. È esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio possa aumentare nelle prime fasi precoci di miglioramento.

Anche altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritto citalopram possono essere associate ad un aumento nel rischio di suicidio – eventi correlati. Inoltre, può esservi co-morbilità di tali patologie con la depressione maggiore. Le stesse precauzioni osservate nella terapia dei pazienti affetti da depressione maggiore devono pertanto essere osservate nella terapia dei pazienti affetti da altre patologie psichiatriche.

I pazienti con anamnesi positiva di eventi correlati al suicidio o coloro che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio della terapia sono maggiormente a rischio di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante la terapia. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia dei 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, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e a seguito di variazioni del dosaggio, deve sempre essere associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare modo di quelli ad alto rischio. I pazienti (e le persone che si prendono cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare ogni peggioramento clinico, l'insorgenza di comportamento e/o ideazione suicidari e modifiche inusuali del comportamento e di rivolgersi immediatamente al medico curante qualora tali sintomi si presentino.

#### *Diabete.*

In pazienti diabetici il trattamento con SSRI può alterare il controllo glicemico. Può essere necessario aggiustare il dosaggio dell'insulina o degli ipoglicemizzanti orali.

#### *Attacchi epilettici.*

Attacchi epilettici sono un potenziale rischio con l'uso di farmaci antidepressivi. Citalopram deve essere interrotto se nel paziente si manifesta un attacco epilettico. Citalopram deve essere evitato in pazienti con epilessia instabile ed i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati. Citalopram deve essere interrotto se si verifica un aumento nella frequenza di crisi epilettiche.

#### *Terapia elettroconvulsivante (ECT).*

L'esperienza clinica relativa alla somministrazione contemporanea di ECT e di SSRI è limitata, pertanto si raccomanda cautela.

#### *Mania.*

Citalopram deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di mania/ipomania. In pazienti con patologia maniaco-depressiva può verificarsi un cambiamento verso la fase maniacale. Citalopram deve essere interrotto se il paziente entra in una fase maniacale.

#### *Psicosi.*

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

#### *Emorragie*

Con gli SSRI sono stati segnalati tempi prolungati di sanguinamento e/o anomalie della coagulazione quali ecchimosi, porpora, emorragie ginecologiche, sanguinamento gastrointestinale ed altri sanguinamenti cutanei o mucosi (vedere Paragrafo 4.8). Si consiglia cautela in pazienti che assumono citalopram particolarmente in caso di concomitante uso di anticoagulanti orali, di sostanze che possono influenzare la funzionalità piastrinica o altre sostanze che possono aumentare il rischio di emorragie (ad es.: antipsicotici atipici acido acetilsalicilico e farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipiridamolo) e così pure in pazienti con 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).

#### *Sindrome serotoninergica.*

In rari casi è stata riportata una sindrome serotoninergica in pazienti trattati con SSRI Un'associazione di sintomi quali agitazione, tremore, mioclono ed ipertermia può indicare lo sviluppo di questa condizione (vedere paragrafo 4.5). Il trattamento con citalopram deve essere immediatamente interrotto ed iniziata una terapia sintomatica.

#### *Medicinali serotoninergici*

E' controindicato l'uso di citalopram in associazione con prodotti medicinali con effetto serotoninergico come gli oppioidi (es. buprenorfina e tramadolo), triptofano, ossitriptano, sumatriptan o altri triptani (vedere paragrafo 4.5).

#### *MAO-A inibitori selettivi, reversibili*

La combinazione di citalopram con inibitori MAO-A non è raccomandata a causa del rischio di insorgenza di una sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.5). Per informazioni sul trattamento concomitante con MAO-inibitori non selettivi, irreversibili, vedere paragrafo 4.5.

#### *Iponatremia.*

L'iponatremia, probabilmente dovuta ad un'inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH), è stata riportata come effetto indesiderato raro associato all'uso di SSRI e generalmente è reversibile dopo l'interruzione della terapia. Le pazienti anziane sembrano essere particolarmente ad alto rischio.

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

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso concomitante di citalopram e preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*). Pertanto citalopram e le preparazioni contenenti l'Erba di S. Giovanni non devono essere assunte contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

#### *Acatisia/agitazione psicomotoria*

L'utilizzo di SSRI/SNRI è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da irrequietezza soggettivamente spiacevole od angosciante e necessità di muoversi spesso accompagnata da incapacità di sedersi o restare immobile. È più probabile che tali sintomi si presentino entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano tali sintomi, l'aumento del dosaggio può essere dannoso.

#### *Sintomi da sospensione osservati in seguito all'interruzione del trattamento con SSRI*

Alla sospensione del trattamento è comune l'insorgenza di sintomi da astinenza, in particolar modo se la sospensione è improvvisa (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). In uno studio clinico effettuato con citalopram sulla prevenzione delle ricadute, gli effetti indesiderati in seguito all'interruzione del trattamento furono osservati nel 40% dei pazienti contro il 20% dei pazienti che continuavano ad assumere citalopram.

Il rischio di sintomi da astinenza può dipendere da vari fattori, comprese durata e dosaggio della terapia e velocità di riduzione del dosaggio. A seguito di sospensione della terapia con SSRI/SNRI sono stati riferiti capogiri, disturbi sensoriali (compresa parestesia e sensazioni di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresa insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremori, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente tali sintomi sono da lievi a moderati; tuttavia, in alcuni pazienti essi possono essere di grave intensità. Essi compaiono solitamente entro i primi giorni dalla sospensione del trattamento; sono stati tuttavia riferiti casi molto rari di sintomi da astinenza in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose. In generale tali sintomi sono autolimitanti e si risolvono solitamente entro 2 settimane, sebbene in alcuni pazienti essi possano prolungarsi (2-3 mesi o più). Qualora si debba sospendere il trattamento si consiglia pertanto di ridurre gradualmente il dosaggio di citalopram lungo un periodo di varie settimane o mesi, conformemente alle necessità del

paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento", paragrafo 4.2).

#### *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.

Il monitoraggio dell'ECG può essere consigliabile in caso di sovradosaggio o in condizioni di metabolismo alterato, con livelli di picco aumentati, per es. in caso di compromissione epatica.

Se durante il trattamento con citalopram si dovessero presentare segni di aritmia cardiaca, il trattamento deve essere sospeso e deve essere effettuato un ECG.

#### *Glaucoma ad angolo chiuso*

Gli SSRI compreso il citalopram possono avere un effetto sul diametro pupillare con conseguente midriasi. Questo effetto midriatico ha il potenziale per ridurre l'angolo dell'occhio con conseguente aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, specialmente in pazienti predisposti. Citalopram deve quindi essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o una storia di glaucoma.

#### *Ansia paradossa*

Alcuni pazienti con disturbo da attacchi di panico possono andare incontro ad un'accentuazione dei sintomi ansiosi all'inizio della terapia con antidepressivi. Tale reazione paradossa di solito tende a decrescere nel corso di due settimane di trattamento continuato. Una dose iniziale ridotta riduce il rischio di tale effetto (vedere paragrafo 4.2).

#### *Disfunzione sessuale*

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) / inibitori della ricaptazione della serotonina norepinefrina (SNRI) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati riportati casi di disfunzione sessuale di lunga durata in cui i sintomi sono continuati nonostante l'interruzione di SSRI / SNRI.

#### *Eccipienti*

Le compresse di Citalopram Mylan Generics contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

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

#### Interazioni farmacodinamiche

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

## Associazioni controindicate

### *Inibitori della monoamina-ossidasi (MAO- inibitori)*

L'uso contemporaneo di citalopram e MAO-inibitori può provocare gravi effetti indesiderati, inclusa la sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati riferiti casi di reazioni gravi, e talvolta fatali, in pazienti sottoposti ad un trattamento con SSRI associato ad un inibitore delle monoammino ossidasi (MAO), compresi la selegilina, un IMAO irreversibile, la linezolide, un IMAO reversibile e la moclobemide, ed in pazienti che avevano recentemente interrotto il trattamento con un SSRI ed avevano iniziato la terapia con un IMAO.

Alcuni casi si presentavano con caratteristiche simili a quelle della sindrome serotoninergica. I sintomi di un'interazione di una sostanza attiva con un I-MAO includono: agitazione estrema, rigidità, tremore, mioclono, ipertermia, instabilità vegetativa con rapide fluttuazioni dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale, confusione, irritabilità ed anche delirio e coma (vedere paragrafo 4.3).

### *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 singola dose di pimozide di 2 mg a soggetti trattati con miscela racemica di citalopram 40 mg/die per 11 giorni ha provocato un aumento dell'AUC e della  $C_{max}$  della pimozide sebbene non in modo consistente nel corso dello studio. La co-somministrazione della pimozide e citalopram ha portato ad un aumento della media dell'intervallo QTc di circa 10 msec. A causa di questa interazione, rilevata ad un basso dosaggio di pimozide, la somministrazione contemporanea di citalopram e pimozide è controindicata.

## Combinazioni che richiedono precauzioni per l'uso

### *Selegilina (MAO-B inibitore selettivo)*

Uno studio sull'interazione farmacocinetica/farmacodinamica con la somministrazione concomitante di citalopram (20 mg al giorno) e selegilina (10 mg al giorno), un MAO-B inibitore selettivo, non ha dimostrato interazioni clinicamente rilevanti. L'uso concomitante di citalopram e selegilina (in dosaggi superiori a 10 mg al giorno) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

### *Medicinali serotoninergici*

#### *Litio e triptofano*

Non è stata rilevata alcuna interazione farmacodinamica negli studi clinici durante i quali il citalopram è stato somministrato in concomitanza con il litio. Tuttavia sono stati segnalati effetti più marcati quando gli SSRI vengono somministrati in associazione con litio o il triptofano e pertanto l'uso concomitante con questi medicinali deve essere intrapreso con cautela. Monitoraggi di routine dei livelli di litio devono essere effettuati normalmente.

L'associazione con medicinali serotoninergici (ad es. oppioidi (buprenorfina e tramadolo), triptofano, ossitriptano, sumatriptan ed altri triptani) può portare ad un potenziamento degli effetti associati al 5-HT.

In combinazione con i triptani esiste il rischio potenziale di vasocostrizione coronarica ed anche di ipertensione. Finché non saranno disponibili ulteriori informazioni, l'uso simultaneo di citalopram e dei 5-HT agonisti, come il sumatriptan e gli altri triptani è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Erba di S. Giovanni*

Possono verificarsi interazioni dinamiche tra SSRI e le preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) che possono portare ad un'umentata incidenza degli effetti indesiderati (vedere 4.4). Le interazioni farmacocinetiche non sono state studiate.

#### *Emorragia*

Si richiede cautela con i pazienti che vengono trattati simultaneamente con anticoagulanti, medicinali che influiscono sulla funzione delle piastrine, come gli antinfiammatori non steroidei (FANS), l'acido acetilsalicilico, dipiridamolo, ticlopidina ed altri medicinali (ad esempio antipsicotici atipici, fenotiazine, antidepressivi triciclici) che possono aumentare il rischio di emorragia (vedere 4.4).

#### *ECT (Terapia elettroconvulsiva)*

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

#### *Alcool*

Non sono state dimostrate interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra citalopram ed alcool. Tuttavia l'associazione tra alcool e citalopram è sconsigliabile.

#### *Medicinali che inducono ipokaliemia / ipomagnesiemia*

Si richiede cautela per l'uso concomitante di prodotti medicinali che inducono ipokaliemia / ipomagnesiemia poiché queste condizioni aumentano il rischio di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

#### *Medicinali che abbassano la soglia degli attacchi epilettici*

Gli SSRI possono abbassare la soglia convulsiva. È richiesta cautela nell'utilizzo contemporaneo di altri medicinali in grado di abbassare la soglia convulsiva come gli antidepressivi (antidepressivi triciclici, SSRI), neurolettici (fenotiazina, tioxanteni e butirrofenoni), meflochina, bupropione e tramadolo (vedere paragrafo 4.4).

#### Neurolettici

L'utilizzo di citalopram non ha evidenziato alcuna interazione clinicamente rilevante con i neurolettici; tuttavia, così come per gli altri SSRI, non può essere esclusa a priori la possibilità di un'interazione farmacodinamica.

#### Interazioni farmacocinetiche

La biotrasformazione del citalopram a demetilcitalopram è mediata dagli isoenzimi CYP2C19 (appross. per il 38%), CYP3A4 (appross. per il 31%) e CYP2D6 (appross. per il 31%) del citocromo epatico P450.

#### *Cibo*

L'assorbimento e le altre proprietà farmacocinetiche del citalopram non sono risultati influenzati dal cibo.

#### Effetto di altri prodotti medicinali sulla farmacocinetica del citalopram

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

Uno studio di sull'interazione farmacocinetica di litio e citalopram non ha rivelato alcuna interazione farmacocinetica. (vedi anche sopra).

### *Cimetidina*

La cimetidina (potente inibitore CYP2D6, 3A4 e 1A2) causa un moderato aumento dei livelli medi plasmatici di citalopram allo stato stazionario. Si raccomanda cautela quando si somministra citalopram in combinazione con cimetidina. Può essere necessario un aggiustamento della dose.

### *Omeprazolo e altri inibitori CYP2C19*

La somministrazione contemporanea di escitalopram (l'enantiomero attivo del citalopram) ed omeprazolo (un inibitore del CYP2C19) 30 mg una volta al giorno ha causato un moderato aumento (50% circa) nelle concentrazioni plasmatiche di escitalopram. Pertanto, deve essere esercitata cautela nell'utilizzo contemporaneo ad inibitori del CYP2C19 (per es. omeprazolo, esomeprazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) o cimetidina. Una riduzione della dose di citalopram può essere necessaria sulla base del monitoraggio degli effetti indesiderati durante il trattamento concomitante.

### Effetti del citalopram su altri medicinali

Il citalopram e il dimetilcitalopram sono inibitori trascurabili degli enzimi CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4, e deboli inibitori degli enzimi CYP1A2, CYP2C19 e CYP2D6 in comparazione con altri SSRI dimostratisi inibitori significativi.

### *Metoprololo e altri substrati del CYP2D6*

Si richiede cautela quando il citalopram è co-somministrato con medicinali che sono principalmente metabolizzati da CYP2D6, e che hanno un indice terapeutico ristretto, ad es. la flecaide, propafenone e metoprololo (che è utilizzato per l'insufficienza cardiaca), o alcuni CNS che agiscono come prodotti medicinali e che sono principalmente metabolizzati dall'enzima CYP2D6, ad es. antidepressivi come la desipramina, clomipramina e nortriptilina, o antipsicotici come il risperidone, tioridazina e aloperidolo. Sarebbe giustificato un aggiustamento del dosaggio.

Uno studio di interazione farmacocinetica/farmacodinamica con somministrazione concomitante di citalopram e metoprololo (un substrato del CYP2D6) ha dimostrato un aumento di due volte delle concentrazioni di metoprololo, ma nessun aumento statisticamente significativo negli effetti del metoprololo sulla pressione sanguigna e sul ritmo cardiaco in volontari sani.

### *Levomepromazina, diossina carbamazepina*

Non è stato rilevato alcun cambiamento o solo variazioni molto piccole di nessuna importanza clinica quando citalopram veniva somministrato con substrati CYP1A2 (clozapina e teofillina), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (imipramina e mefenitoina), CYP2D6 (sparteina, imipramina, amitriptilina, risperidone) e CYP3A4 (warfarina, carbamazepina (ed i suoi metabolici carbamazepina epossido) e triazolam).

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

### *Desipramina, imipramina*

In uno studio farmacocinetico non sono stati evidenziati effetti sui livelli di citalopram o di imipramina, benché il livello della desipramina, metabolita primario dell'imipramina, risultasse aumentato. Quando la desipramina è associata al citalopram è stato osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di desipramina. Può essere necessaria una riduzione della dose di desipramina.

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

### Gravidanza.

Dati pubblicati sulle donne in gravidanza (più di 2500 analisi pubblicate) non dimostrano alcuna tossicità feto/neonatale. Comunque il citalopram non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non chiaramente necessario, e solo dopo attenta valutazione del rischio/beneficio.

Qualora l'utilizzo materno di citalopram sia continuato durante le fasi più avanzate della gravidanza, e particolarmente nel terzo trimestre, i neonati si devono mantenere in osservazione. Durante la gravidanza è necessario evitare una sospensione improvvisa della somministrazione.

Dopo l'utilizzo materno di SSRI/SNRI nelle fasi più avanzate della gravidanza nel neonato possono presentarsi i sintomi seguenti: distress respiratorio, cianosi, apnea, attacchi epilettici, instabilità della temperatura corporea, difficoltà di allattamento, vomito, ipoglicemia, ipertono, ipotono, iperiflessia, tremori, irrequietezza, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà del sonno. Tali sintomi possono essere dovuti sia agli effetti serotoninergici che ai sintomi da interruzione. Nella maggior parte dei casi le complicazioni iniziano immediatamente o poco dopo (< 24 ore) il parto.

Dati epidemiologici indicano che l'uso di farmaci SSRI durante la gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmone persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi per 1000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano da 1 a 2 casi di PPHN per 1000 gravidanze.

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

#### Allattamento.

Citalopram viene escreto in piccole quantità nel latte materno. Si stima che i neonati che ricevono il latte materno assumeranno circa il 5% della dose giornaliera materna correlata al peso (mg/kg). Non sono stati rilevati particolari manifestazioni nei bambini, o al massimo qualcuno trascurabile. Tuttavia, le informazioni esistenti sono insufficienti per una valutazione del rischio per il bambino. Si raccomanda cautela. Se il trattamento con citalopram è considerato necessario, si deve valutare la sospensione dell'allattamento al seno.

#### Fertilità

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

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

Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

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

Il citalopram ha una piccola o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Nei pazienti cui vengono prescritti medicinali psicoattivi, ci si può attendere una certa compromissione dell'attenzione generale e della concentrazione a causa della malattia stessa e i farmaci psicoattivi possono diminuire la capacità di formulare giudizi e di reagire alle situazioni di emergenza. I pazienti devono essere informati di questo effetti ed essere avvisati che la loro capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari può essere influenzata.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati osservati con citalopram sono in genere lievi e transitori. Essi sono più frequenti durante la prima o le prime due settimane di trattamento e di solito si attenuano al miglioramento dello stato depressivo.

Per le seguenti reazioni è stato scoperto il rapporto dose-risposta: sudorazione aumentata, bocca secca, insonnia, sonnolenza, diarrea, nausea ed affaticamento, prolungamento QT.

La tabella mostra la percentuale di reazioni avverse al farmaco associato con gli SSRI e/o citalopram osservata sia nel  $\geq 1\%$  dei pazienti negli studi clinici in doppio cieco controllati con placebo che nel periodo posteriore all'immissione sul mercato.

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

	<b>Molto comuni</b>	<b>Comuni</b>	<b>Non comuni</b>	<b>Rari</b>	<b>Molto</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>						Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>						Ipersensibilità, reazione anafilattica
<b>Patologie endocrine</b>				Secrezione anomala di ADH		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Diminuzione dell'appetito, diminuzione del peso,	Aumento dell'appetito, aumento del peso	Iponatriemia		Ipotassiemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Disturbi del sonno	Concentrazione alterata, libido diminuita, ansia, stato confusionale, orgasmo anormale (nelle donne), sogni anormali, apatia	Aggressività, depersonalizzazione, allucinazioni, euforia, mania, aumento della libido,			Attacchi di panico (questi sintomi possono essere dovuti alla malattia), bruxismo, irrequietezza, ideazione suicidaria, comportamento suicidario <sup>1</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Sonnolenza, insonnia, cefalea, tremore, nervosismo, agitazione, vertigini	Parestesia, capogiri, disturbi dell'attenzione e emicrania, disturbi del gusto, amnesia	Sincope, disturbi extrapiramidali, convulsioni	Epilessia, discinesia, Sindrome serotoninergica, acatisia		Disordini del movimento
<b>Patologie dell'occhio</b>		Disturbi visivi, midriasi (che può portare a glaucoma acuto ad angolo stretto), vedere paragrafo 4.4)				

<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Tinnito.				
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni	Tachicardia	Bradicardia,			Prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta
<b>Patologie vascolari</b>	.	Ipotensione ortostatica		Emorragia		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Sbadiglio, rinite	Tosse			Epistassi
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Bocca secca, nausea, stipsi	Diarrea, vomito, dispepsia, dolori addominali, flatulenza, aumento della salivazione,		Emorragia gastrointestinale (inclusa emorragia rettale)		
<b>Patologie epatobiliari</b>			Test di funzionalità epatica anormali	Epatite		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Sudorazione aumentata.	Prurito.	Orticaria, alopecia, rash, porpora, reazione da fotosensibilità,	Ecchimosi	Angioedema	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Mialgia, artralgia.				
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Ritenzione urinaria				
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>		Impotenza, disturbi dell'eiaculazione, mancata eiaculazione	Donne: Menorragia		Galattorrea	Donne: Metrorragia, Emorragia postpartum <sup>2</sup> Uomini: Priapismo.
<b>Patologie sistemiche e condizioni del sito di somministrazione</b>	Astenia.	Affaticamento.	Edema. malessere	Piressia,		

Numero dei pazienti: Citalopram/placebo = 1346/545

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

<sup>2</sup> 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).

#### Effetti di classe (fratture ossee)

Studi epidemiologici, principalmente eseguito su pazienti dell'età di 50 anni e più, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee nei pazienti che assumevano SSRI e TCA. Il meccanismo alla base di questo rischio non è noto.

#### Sintomi di astinenza osservati in occasione dell'interruzione del trattamento con SSRI:

L'interruzione del citalopram (particolarmente se improvvisa) porta di solito a sintomi di astinenza. Le reazioni riportate più comuni sono: vertigini, disturbi sensoriali (inclusi parestesia e sensazioni di shock elettrico), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, capogiri, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. In genere, questi fenomeni sono di entità da lieve a moderata ed autolimitanti, tuttavia, in alcuni pazienti possono presentarsi in modo grave e/o prolungato. Si consiglia perciò che quando il trattamento con citalopram non è più richiesto, deve essere effettuata un'interruzione graduale diminuendo la dose.

#### **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*

Dati clinici esaurienti sul sovradosaggio da citalopram sono limitati e molti casi coinvolgono sovradosaggi concomitanti da altri farmaci /alcol. Sono stati riportate casi fatali da sovradosaggio con solo citalopram; tuttavia, la maggior parte dei casi fatali coinvolgevano sovradosaggi da farmaci somministrati in concomitanza.

##### *Sintomi:*

I seguenti sintomi sono stati osservati in casi di sovradosaggio segnalati di citalopram: convulsioni, tachicardia, sonnolenza, „prolungamento dell'intervallo QT, coma, vomito, tremore, ipotensione, arresto cardiaco, nausea, sindrome da serotonina, agitazione, bradicardia, capogiri, blocco di branca, prolungamento del QRS, ipertensione, midriasi, torsioni di punta, stupore, sudorazione, vertigini, distonia, cianosi, iperventilazione, iperpiressia, aritmia atriale e ventricolare e rabdomiolisi. Sono stati segnalati casi fatali.

##### *Trattamento:*

Non si conoscono antidoti specifici al citalopram. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Se la coscienza è compromessa, il paziente deve essere intubato. ECG e segni vitali devono essere monitorati.

In caso di sovradosaggio è consigliato 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 compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Carbone attivo, lassativi osmotici (come il solfato di sodio) e lavanda gastrica devono essere presi in considerazione.

## **5. Proprietà farmacologiche**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antidepressivi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Codice ATC: N 06A B04.

#### Meccanismo d'azione

Studi biochimici e comportamentali hanno dimostrato che citalopram è un potente inibitore della ricaptazione della serotonina (5-HT). Il trattamento a lungo termine non induce tolleranza all'inibizione dell'uptake della 5-HT.

Citalopram è un inibitore molto selettivo della ricaptazione della Serotonina (SSRI), con effetti nulli o minimi sull'uptake di noradrenalina (NA), dopamina (DA) ed acido gamma-aminobutirrico (GABA).

Contrariamente a molti antidepressivi triciclici e ad alcuni degli SSRI più recenti, il citalopram ha affinità nulla o minima su di una serie di recettori tra cui: 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, recettori D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub> della dopamina, alfa1-, alfa2- e beta-adrenocettori, istamina H<sub>1</sub>, muscarina colinergica, benzodiazepine, recettori oppioidi. Ciò in contrasto con molti antidepressivi triciclici ed alcuni degli altri SSRI. La mancanza di affinità per i recettori è stata confermata usando una serie di test funzionali *in vitro* su organi isolati e così pure con test *in vivo*. Questa assenza di effetti sui recettori può spiegare perché citalopram produce minori effetti collaterali tradizionali come bocca secca, disturbi della vescica ed intestinali, visione annebbiata, sedazione, cardiotoxicità e ipotensione ortostatica.

I principali metaboliti del citalopram sono tutti SSRI, benché i loro indici di potenza e selettività siano inferiori a quelli del citalopram. Tuttavia gli indici di selettività dei metaboliti sono superiori a quelli di SSRI più recenti. I metaboliti non contribuiscono all'effetto antidepressivo globale.

#### Effetti farmacodinamici

Come gli antidepressivi triciclici, gli altri SSRI ed i MAO-inibitori, citalopram sopprime il sonno REM ed aumenta il sonno profondo ad onde lente. La soppressione del sonno REM è considerata predittiva dell'attività antidepressiva. Benché il citalopram non si leghi ai recettori oppioidi, esso potenzia l'effetto anti-nocicettivo degli analgesici oppioidi comunemente usati. A seguito di somministrazione di citalopram è stato osservato un potenziamento dell'iperattività indotta da d-anfetamina.

Nell'uomo il citalopram non compromette la performance cognitiva (funzione intellettuale) e psicomotoria e proprietà sedative nulle o minime, sia da solo sia in associazione con alcool.

In uno studio su volontari sani, il citalopram a dose singola, non ha ridotto la produzione di saliva e in nessuno degli studi su volontari sani ha influenzato significativamente i parametri cardiovascolari. Il citalopram non ha effetti sui livelli sierici di prolattina e di ormone della crescita.

#### Efficacia clinica e sicurezza

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*

L'assorbimento è quasi completo ed indipendente dall'assunzione di cibo ( $T_{max}$  media 3.8 ore). La biodisponibilità orale è circa l'80%.

### *Distribuzione*

Il volume apparente di distribuzione ( $V_d$ ) $_{\beta}$  è 12-173 L/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è inferiore all'80% per il citalopram ed i suoi principali metaboliti.

### *Biotrasformazione*

Citalopram viene metabolizzato in demetilcitalopram, didemetilcitalopram, citalopram-N-ossido ed in un derivato inattivo dell'acido propionico deaminato. Tutti i metaboliti attivi sono a loro volta SSRI, anche se più deboli del composto originario. Il citalopram immodificato è il composto predominante nel plasma. La concentrazione di desmetilcitalopram e di didesmetilcitalopram è di solito 30 – 50% o 5 – 10% della concentrazione di citalopram. La biotrasformazione del citalopram in desmetilcitalopram è mediata dal CYP2C19 (circa 38%), CYP3A4 (circa 31%) e CYP2D6 (circa 31%)

### *Eliminazione*

L'emivita di eliminazione ( $T_{1/2\beta}$ ) è di circa 1.5 giorni e la clearance plasmatica sistemica del citalopram ( $Cl_s$ ) è 0,3 – 0,4 L/min, e la clearance plasmatica orale ( $Cl_{oral}$ ) è circa 0.41 L/min.

Citalopram viene escreto principalmente per via epatica (85%) ed il rimanente (15%) per via renale. Circa il 12 - 23% della dose giornaliera viene escreta nelle urine come citalopram immodificato. La clearance epatica (residua) è di circa 0.3 L/min mentre la clearance renale è approssimativamente 0,05 – 0,08 L/min.

La cinetica è lineare. Lo steady state dei livelli plasmatici viene raggiunto in 1-2 settimane. Concentrazioni medie di 300 nmol/L (165 - 405 nmol/L) sono raggiunte alla dose giornaliera di 40 mg. Non esiste una chiara relazione tra livelli plasmatici di citalopram ed effetto terapeutico o effetti collaterali.

### *Pazienti anziani ( $\geq 65$ 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.

### *Compromissione epatica*

Citalopram viene eliminato più lentamente in pazienti con ridotta funzionalità epatica. L'emivita di citalopram è circa due volte più lunga e le concentrazioni allo steady state di una data dose saranno circa due volte più elevate che in pazienti con funzionalità epatica normale

### *Danno renale*

Citalopram viene eliminato più lentamente in pazienti con riduzione lieve-moderata della funzionalità renale, senza alcun maggior impatto sulla farmacocinetica del citalopram. Attualmente non sono disponibili informazioni per il trattamento di pazienti con funzionalità renale gravemente ridotta (clearance della creatinina < 30 ml/min).

### *Polimorfismo*

Esami *in vivo* di soggetti con ridotta attività dell'enzima CYP2D6 non hanno mostrato cambiamenti rilevanti della concentrazione plasmatica del citalopram. In soggetti con ridotta attività dell'enzima CYP2C19, le concentrazioni plasmatiche di citalopram osservate erano due volte maggiori. In soggetti noti come metabolizzatori lenti del CYP2C19, una posologia iniziale di 10 mg dovrebbe pertanto essere considerata come misura precauzionale (vedere paragrafi 4.2).

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

I dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Fosfolipidiosi è stata osservata in diversi organi in studi a dosi ripetute nel ratto. Questo effetto reversibile è noto per diverse amine lipofile e non è risultato connesso con effetti funzionali e morfologici. La rilevanza clinica non è chiara.

Studi nei ratti sulla tossicità riproduttiva hanno dimostrato anomalie scheletriche nella prole, ma nessun aumento della frequenza di malformazioni.

Gli effetti possono essere correlati con l'attività farmacologica o possono essere un effetto indiretto dovuto alla tossicità materna. Studi peri- e post-natali hanno rivelato una riduzione della sopravvivenza della prole durante il periodo di allattamento. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

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

## **6. Informazioni farmaceutiche**

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

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Cellulosa microcristallina

Povidone

Crospovidone

Magnesio stearato

#### Rivestimento delle compresse

Titanio diossido (E171)

Lattosio monoidrato

Macrogol 4000

Ipromellosa (E464)

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

2 anni

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

Il prodotto non richiede nessuna particolare precauzione per la conservazione.

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

Blister in PVC/PVdC sigillati con lamina di alluminio (comprese le confezioni monodose).

Confezioni contenenti: 10, 12, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 98, 100 o 500 compresse.

Blister in PVC/PVdC sigillati con lamina di alluminio.

Confezione “calendario” da 28 compresse.

Flaconi per compresse in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo in polipropilene. Confezioni contenenti: 12, 14, 20, 28, 50, 100 o 250 compresse.

Flaconi per compresse in polipropilene con tappo in polietilene.  
Confezioni contenenti: 12, 14, 20, 28, 50, 100 o 250 compresse.

Non tutte le confezioni saranno commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

#### **7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani 20 – 20124 Milano, Italia

#### **8. Numeri di autorizzazione all'immissione in commercio**

12 compresse rivestite con film in blister pvc/pvdc da 20 mg. AIC 036046011  
14 compresse rivestite con film in blister pvc/pvdc da 20 mg. AIC 036046023  
20 compresse rivestite con film in blister pvc/pvdc da 20 mg. AIC 036046035  
28 compresse rivestite con film in blister pvc/pvdc da 20 mg. AIC 036046047  
30 compresse rivestite con film in blister pvc/pvdc da 20 mg. AIC 036046050  
49 compresse rivestite con film in blister pvc/pvdc da 20 mg. AIC 036046062  
50 compresse rivestite con film in blister pvc/pvdc da 20 mg. AIC 036046074  
56 compresse rivestite con film in blister pvc/pvdc da 20 mg. AIC 036046086  
60 compresse rivestite con film in blister pvc/pvdc da 20 mg. AIC 036046098  
98 compresse rivestite con film in blister pvc/pvdc da 20 mg. AIC 036046100  
100 compresse rivestite con film in blister pvc/pvdc da 20 mg. AIC 036046112  
500 compresse rivestite con film in blister pvc/pvdc da 20 mg. AIC 036046124  
12 compresse rivestite con film in flacone hdpe con tappo pp da 20 mg. AIC 036046136  
14 compresse rivestite con film in flacone hdpe con tappo pp da 20 mg. AIC 036046148  
20 compresse rivestite con film in flacone hdpe con tappo pp da 20 mg. AIC 036046151  
28 compresse rivestite con film in flacone hdpe con tappo pp da 20 mg. AIC 036046163  
50 compresse rivestite con film in flacone hdpe con tappo pp da 20 mg. AIC 036046175  
100 compresse rivestite con film in flacone hdpe con tappo pp da 20 mg. AIC 036046187  
250 compresse rivestite con film in flacone hdpe con tappo pp da 20 mg. AIC 036046199  
12 compresse rivestite con film in flacone pp con tappo pe da 20 mg. AIC 036046201  
14 compresse rivestite con film in flacone pp con tappo pe da 20 mg. AIC 036046213  
20 compresse rivestite con film in flacone pp con tappo pe da 20 mg. AIC 036046225  
28 compresse rivestite con film in flacone pp con tappo pe da 20 mg. AIC 036046237  
50 compresse rivestite con film in flacone pp con tappo pe da 20 mg. AIC 036046249  
100 compresse rivestite con film in flacone pp con tappo pe da 20 mg. AIC 036046252  
250 compresse rivestite con film in flacone pp con tappo pe da 20 mg. AIC 036046264  
28 compresse rivestite con film in blister pvc/pvdc calendario pack size da 20 mg. AIC 036046276

#### **9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione**

Data della prima autorizzazione: Febbraio 2005  
Data dell'ultimo rinnovo: Luglio 2008

#### **10. Data di revisione del testo:**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. Denominazione del medicinale

CITALOPRAM MYLAN GENERICS 40 mg compresse rivestite con film

### 2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni compressa contiene citalopram bromidrato equivalente a 40 mg di citalopram.

#### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 106,56 mg di lattosio monoidrato

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

### 3. Forma farmaceutica

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film, bianche, ovali, normali convesse con impresso "CM + linea di frattura 40" su di un lato e "G" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. Informazioni cliniche

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento di episodi depressivi maggiori.

Trattamento di crisi di panico con o senza agorafobia.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Episodi depressivi maggiori*

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. In generale, il miglioramento nei pazienti inizia dopo 2-4 settimane.

Come con tutti i medicinali antidepressivi, la dose deve essere rivalutata e aggiustata, se necessario, entro 3 o 4 settimane dall'inizio della terapia e successivamente quando ritenuto clinicamente appropriato. Benché vi possa essere un aumentato potenziale per la comparsa di effetti indesiderati a dosi più elevate, se dopo alcune settimane alla dose raccomandata, si osserva una risposta insufficiente, alcuni pazienti possono trarre beneficio da un aumento di dose fino a un massimo di 40 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Gli aggiustamenti posologici devono essere fatti accuratamente, su di una base individuale, per mantenere il paziente alla dose efficace più bassa.

Dopo l'inizio del trattamento non ci si deve aspettare un effetto antidepressivo per almeno due settimane. Il trattamento deve continuare fino a che il paziente rimanga asintomatico per almeno 4-6 mesi per dare un'adeguata protezione contro possibili ricadute.

##### *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.

I pazienti devono iniziare a 10 mg/die e la dose deve essere aumentata gradualmente di 10 mg alla volta, secondo la risposta del paziente, fino alla dose raccomandata. Si raccomanda una dose iniziale

bassa per minimizzare il potenziale peggioramento dei sintomi di panico, che in genere come è noto compaiono all'inizio del trattamento di questo disturbo. Benché vi possa essere un aumentato potenziale per la comparsa di effetti indesiderati a dosi più elevate, se dopo alcune settimane alla dose raccomandata, si osserva una risposta insufficiente, alcuni pazienti possono trarre beneficio da un aumento di dose fino a un massimo di 40 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Gli aggiustamenti posologici devono essere fatti accuratamente, su di una base individuale, per mantenere il paziente alla dose efficace più bassa.

La massima efficacia del citalopram nel trattamento dei disturbi di panico viene raggiunta dopo circa 3 mesi di trattamento. Secondo la risposta individuale del paziente, può essere necessario continuare il trattamento per diversi mesi o più. I dati sull'efficacia da studi clinici con durata maggiore di 6 mesi sono insufficienti.

#### *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 iniziale raccomandata è pari a 10 mg al giorno. La dose massima raccomandata è pari a 20 mg al giorno.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia del citalopram non sono state stabilite nel trattamento di bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Pertanto, il citalopram non deve essere utilizzato in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4).

#### *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. Questi pazienti devono essere monitorati clinicamente (vedere paragrafo 5.2).

#### *Ridotta funzionalità renale:*

Un aggiustamento della dose non è necessario in pazienti con disfunzioni renali lievi o moderate. Non sono disponibili informazioni per casi di grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/minuto). Pertanto, si consiglia particolare cautela nei pazienti con grave compromissione renale (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).

#### *Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del citalopram:*

È necessario evitare una sospensione improvvisa della somministrazione. Quando si decide la sospensione della terapia con citalopram, la dose deve essere gradualmente ridotta lungo un periodo di almeno una o due settimane al fine di ridurre il rischio di sintomi da astinenza (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). In presenza di sintomi insostenibili a seguito di una diminuzione della dose o di sospensione della terapia, è possibile prendere in considerazione la possibilità di tornare a somministrare la dose prescritta in precedenza. In seguito, il medico potrà continuare a diminuire la dose, ma in maniera più graduale.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale

Citalopram deve essere somministrato come dose singola al mattino oppure alla sera. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo ma con liquidi.

### 4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- *Inibitori delle monoaminossidasi (I-MAO)* (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Casi di gravi e talvolta fatali reazioni sono state riportate in pazienti che avevano assunto un SSRI in concomitanza ad inibitori delle monoaminossidasi (MAOI), inclusi la selegilina MAOI selettiva ed i MAO-inibitori reversibili (RIMA), la moclobemide ed in pazienti che hanno recentemente interrotto il trattamento con un SSRI iniziando ad assumere un MAO-inibitore. Alcuni casi presentavano caratteristiche simile a quelle della sindrome serotoninica.

- Citalopram non deve essere dato a pazienti in trattamento con gli MAO-inibitori, inclusa la selegilina, in dosi giornaliere che superino i 10mg/die. Citalopram non deve essere somministrato nei 14 giorni successivi all'interruzione del MAO-inibitore irreversibile o per il periodo specificato nelle relative istruzioni prescrittive del RIMA ad es. moclobemide, dopo l'interruzione di un MAO-inibitore reversibile (RIMA). Gli I-MAO non devono essere introdotti per 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento con (vedere paragrafo 4.5).
- *5-HT agonisti:*  
Si ritiene che gli effetti serotoninergici del sumatriptan siano aumentati dagli SSRI. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori evidenze si consiglia di non usare citalopram in associazione con 5-HT-agonisti come il sumatriptan.
- Citalopram è controindicato in combinazione con il linezolid a meno che non ci siano strutture per una stretta osservazione ed il monitoraggio della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.5).
- Citalopram non deve essere utilizzato in concomitanza con il pimozide (vedere paragrafo 4.5).
- Citalopram è controindicato per i pazienti di cui è noto che sono affetti da prolungamento dell'intervallo QT o sindrome congenita del QT lungo.
- Citalopram è controindicato in co-somministrazione con medicinali noti per causare un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### *Pazienti anziani e pazienti con compromissione renale ed epatica*

Per il trattamento dei pazienti anziani e pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica vedere il paragrafo 4.2.

#### Popolazione pediatrica sotto i 18 anni di età

Citalopram non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.2). Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggior 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 i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

#### *Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento del quadro clinico*

La depressione è associata ad un aumento del rischio di ideazione suicidaria, autolesionismo e suicidio (suicidio – eventi correlati). Questo rischio persiste fino a quando non si verifichi una remissione

significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere attentamente controllati fino a quando non si verifichi tale miglioramento. È esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio possa aumentare nelle prime fasi precoci di miglioramento.

Anche altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritto citalopram possono essere associate ad un aumento nel rischio di suicidio – eventi correlati. Inoltre, può esservi co-morbilità di tali patologie con la depressione maggiore. Le stesse precauzioni osservate nella terapia dei pazienti affetti da depressione maggiore devono pertanto essere osservate nella terapia dei pazienti affetti da altre patologie psichiatriche.

I pazienti con anamnesi positiva di eventi correlati al suicidio o coloro che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio della terapia sono maggiormente a rischio di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante la terapia. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia dei 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, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e a seguito di variazioni del dosaggio, deve sempre essere associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolar modo di quelli ad alto rischio. I pazienti (e le persone che si prendono cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare ogni peggioramento clinico, l'insorgenza di comportamento e/o ideazione suicidari e modifiche inusuali del comportamento e di rivolgersi immediatamente al medico curante qualora tali sintomi si presentino.

#### *Diabete.*

In pazienti diabetici il trattamento con SSRI può alterare il controllo glicemico. Può essere necessario aggiustare il dosaggio dell'insulina o degli ipoglicemizzanti orali.

#### *Attacchi epilettici.*

Attacchi epilettici sono un potenziale rischio con l'uso di farmaci antidepressivi. Citalopram deve essere interrotto se nel paziente si manifesta un attacco epilettico. Citalopram deve essere evitato in pazienti con epilessia instabile ed i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati. Citalopram deve essere interrotto se si verifica un aumento nella frequenza di crisi epilettiche.

#### *Terapia elettroconvulsivante (ECT).*

L'esperienza clinica relativa alla somministrazione contemporanea di ECT e di SSRI è limitata, pertanto si raccomanda cautela.

#### *Mania.*

Citalopram deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di mania/ipomania. In pazienti con patologia maniaco-depressiva può verificarsi un cambiamento verso la fase maniacale. Citalopram deve essere interrotto se il paziente entra in una fase maniacale.

#### *Psicosi.*

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

#### *Emorragie.*

Con gli SSRI sono stati segnalati tempi prolungati di sanguinamento e/o anomalie della coagulazione quali ecchimosi, porpora, emorragie ginecologiche, sanguinamento gastrointestinale ed altri sanguinamenti cutanei o mucosi (vedere Paragrafo 4.8). Si consiglia cautela in pazienti che assumono citalopram particolarmente in caso di concomitante uso di anticoagulanti orali, di sostanze che possono influenzare la funzionalità piastrinica o altre sostanze che possono aumentare il rischio di emorragie (ad es.: antipsicotici atipici acido acetilsalicilico e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipiridamolo) e così pure in pazienti con 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).

#### *Sindrome serotoninergica.*

In rari casi è stata riportata una sindrome serotoninergica in pazienti trattati con SSRI. Un'associazione di sintomi quali agitazione, tremore, mioclono ed ipertermia può indicare lo sviluppo di questa condizione (vedere paragrafo 4.5). Il trattamento con citalopram deve essere immediatamente interrotto ed iniziata una terapia sintomatica.

#### *Medicinali serotoninergici*

E' controindicato l'uso di citalopram in associazione con a prodotti medicinali con effetto serotoninergico come gli oppioidi (es. buprenorfina e tramadolo), triptofano, ossitriptano, sumatriptan o altri triptani (vedere paragrafo 4.5).

#### *MAO-A inibitori selettivi, reversibili*

La combinazione di citalopram con inibitori MAO-A non è raccomandata a causa del rischio di insorgenza di una sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.5). Per informazioni sul trattamento concomitante con MAO-inibitori non selettivi, irreversibili, vedere paragrafo 4.5.

#### *Iponatremia.*

L'iponatremia, probabilmente dovuta ad un'inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH), è stata riportata come effetto indesiderato raro associato all'uso di SSRI e generalmente è reversibile dopo l'interruzione della terapia. Le pazienti anziane sembrano essere particolarmente ad alto rischio.

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

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso concomitante di citalopram e preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*). Pertanto citalopram e le preparazioni contenenti l'Erba di S. Giovanni non devono essere assunte contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

#### *Acatisia/agitazione psicomotoria*

L'utilizzo di SSRI/SNRI è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da irrequietezza soggettivamente spiacevole od angosciante e necessità di muoversi spesso accompagnata da incapacità di sedersi o restare immobile. È più probabile che tali sintomi si presentino entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano tali sintomi, l'aumento del dosaggio può essere dannoso.

#### *Sintomi da sospensione osservati in seguito all'interruzione del trattamento con SSRI*

Alla sospensione del trattamento è comune l'insorgenza di sintomi da astinenza, in particolar modo se la sospensione è improvvisa (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). In uno studio clinico effettuato con citalopram sulla prevenzione delle ricadute, gli effetti indesiderati in seguito all'interruzione del trattamento furono osservati nel 40% dei pazienti contro il 20% dei pazienti che continuavano ad assumere citalopram.

Il rischio di sintomi da astinenza può dipendere da vari fattori, comprese durata e dosaggio della terapia e velocità di riduzione del dosaggio. A seguito di sospensione della terapia con SSRI/SNRI sono stati riferiti capogiri, disturbi sensoriali (compresa parestesia e sensazioni di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresa insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremori, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente tali sintomi sono da lievi a moderati; tuttavia, in alcuni pazienti essi possono essere di grave intensità. Essi compaiono solitamente entro i primi giorni dalla sospensione del trattamento; sono stati tuttavia riferiti casi molto rari di sintomi da astinenza in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose. In generale tali sintomi sono autolimitanti e si risolvono solitamente entro 2 settimane, sebbene in alcuni pazienti essi possano prolungarsi (2-3 mesi o più). Qualora si debba sospendere il trattamento si consiglia pertanto di ridurre gradualmente il

dosaggio di citalopram lungo un periodo di varie settimane o mesi, conformemente alle necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento", paragrafo 4.2).

#### 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.

Il monitoraggio dell'ECG può essere consigliabile in caso di sovradosaggio o in condizioni di metabolismo alterato, con livelli di picco aumentati, per es. in caso di compromissione epatica.

Se durante il trattamento con citalopram si dovessero presentare segni di aritmia cardiaca, il trattamento deve essere sospeso e deve essere effettuato un ECG.

#### *Glaucoma ad angolo chiuso*

Gli SSRI compreso il citalopram possono avere un effetto sul diametro pupillare con conseguente midriasi. Questo effetto midriatico ha il potenziale per ridurre l'angolo dell'occhio con conseguente aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, specialmente in pazienti predisposti. Citalopram deve quindi essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o una storia di glaucoma.

#### *Ansia paradossa*

Alcuni pazienti con disturbo da attacchi di panico possono andare incontro ad un'accentuazione dei sintomi ansiosi all'inizio della terapia con antidepressivi. Tale reazione paradossa di solito tende a decrescere nel corso di due settimane di trattamento continuato. Una dose iniziale ridotta riduce il rischio di tale effetto (vedere paragrafo 4.2).

#### *Disfunzione sessuale*

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) / inibitori della ricaptazione della serotonina norepinefrina (SNRI) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati riportati casi di disfunzione sessuale di lunga durata in cui i sintomi sono continuati nonostante l'interruzione di SSRI / SNRI.

#### *Eccipienti*

Le compresse di Citalopram Mylan Generics contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

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

#### Interazioni farmacodinamiche

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

#### Associazioni controindicate

##### *Inibitori della monoamino-ossidasi (MAO- inibitori)*

L'uso contemporaneo di citalopram e MAO-inibitori può provocare gravi effetti indesiderati, inclusa la sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati riferiti casi di reazioni gravi, e talvolta fatali, in pazienti sottoposti ad un trattamento con SSRI associato ad un inibitore delle monoammino ossidasi (MAO), compresi la selegilina, un IMAO irreversibile, la linezolide, un IMAO reversibile e la moclobemide, ed in pazienti che avevano recentemente interrotto il trattamento con un SSRI ed avevano iniziato la terapia con un IMAO.

Alcuni casi si presentavano con caratteristiche simili a quelle della sindrome serotoninergica. I sintomi di un'interazione di una sostanza attiva con un I-MAO includono: agitazione estrema, rigidità, tremore, miocloni, ipertermia, instabilità vegetativa con rapide fluttuazioni dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale, confusione, irritabilità ed anche delirio e coma (vedere paragrafo 4.3).

##### *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 singola dose di pimozide di 2 mg a soggetti trattati con miscela racemica di citalopram 40 mg/die per 11 giorni ha provocato un aumento dell'AUC e della  $C_{max}$  della pimozide sebbene non in modo consistente nel corso dello studio. La co-somministrazione della pimozide e citalopram ha portato ad un aumento della media dell'intervallo QTc di circa 10 msec. A causa di questa interazione, rilevata ad un basso dosaggio di pimozide, la somministrazione contemporanea di citalopram e pimozide è controindicata.

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

##### *Selegilina (MAO-B inibitore selettivo)*

Uno studio sull'interazione farmacocinetica/farmacodinamica con la somministrazione concomitante di citalopram (20 mg al giorno) e selegilina (10 mg al giorno), un MAO-B inibitore selettivo, non ha dimostrato interazioni clinicamente rilevanti. L'uso concomitante di citalopram e selegilina (in dosaggi superiori a 10 mg al giorno) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

##### *Medicinali serotoninergici*

##### *Litio e triptofano*

Non è stata rilevata alcuna interazione farmacodinamica negli studi clinici durante i quali il citalopram è stato somministrato in concomitanza con il litio. Tuttavia, sono stati segnalati effetti più marcati quando gli SSRI vengono somministrati in associazione con litio o il triptofano e pertanto l'uso concomitante con questi medicinali deve essere intrapreso con cautela. Monitoraggi di routine dei livelli di litio devono essere effettuati normalmente.

L'associazione con medicinali serotoninergici (ad es.: oppioidi (buprenorfina e tramadolo), triptofano, ossitriptano, sumatriptan ed altri triptani) può portare ad un potenziamento degli effetti associati al 5-HT.

In combinazione con i triptani esiste il rischio potenziale di vasocostrizione coronarica ed anche di ipertensione. Finché non saranno disponibili ulteriori informazioni, l'uso simultaneo di citalopram e dei 5-HT agonisti, come il sumatriptan e gli altri triptani è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Erba di S. Giovanni*

Possono verificarsi interazioni dinamiche tra SSRI e le preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) che possono portare ad un'umentata incidenza degli effetti indesiderati (vedere 4.4). Le interazioni farmacocinetiche non sono state studiate.

#### *Emorragia*

Si richiede cautela con i pazienti che vengono trattati simultaneamente con anticoagulanti, medicinali che influiscono sulla funzione delle piastrine, come gli antinfiammatori non steroidei (FANS), l'acido acetilsalicilico, dipiridamolo, ticlopidina ed altri medicinali (ad esempio antipsicotici atipici, fenotiazine, antidepressivi triciclici) che possono aumentare il rischio di emorragia (vedere 4.4).

#### *ECT (Terapia elettroconvulsiva)*

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

#### *Alcool*

Non sono state dimostrate interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra citalopram ed alcool. Tuttavia, l'associazione tra alcool e citalopram è sconsigliabile.

#### *Medicinali che inducono ipokaliemia / ipomagnesiemia*

Si richiede cautela per l'uso concomitante di prodotti medicinali che inducono ipokaliemia / ipomagnesiemia poiché queste condizioni aumentano il rischio di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

#### *Medicinali che abbassano la soglia degli attacchi epilettici*

Gli SSRI possono abbassare la soglia convulsiva. È richiesta cautela nell'utilizzo contemporaneo di altri medicinali in grado di abbassare la soglia convulsiva come gli antidepressivi (antidepressivi triciclici, SSRI), neurolettici (fenotiazina, tioxanteni e butirrofenoni), meflochina, bupropione e tramadolo (vedere paragrafo 4.4).

#### *Neurolettici*

L'utilizzo di citalopram non ha evidenziato alcuna interazione clinicamente rilevante con i neurolettici; tuttavia, così come per gli altri SSRI, non può essere esclusa a priori la possibilità di un'interazione farmacodinamica.

#### Interazioni farmacocinetiche

La biotrasformazione del citalopram a demetilcitalopram è mediata dagli isoenzimi CYP2C19 (appross. per il 38%), CYP3A4 (appross. per il 31%) e CYP2D6 (appross. per il 31%) del citocromo epatico P450.

#### *Cibo*

L'assorbimento e le altre proprietà farmacocinetiche del citalopram non sono risultati influenzati dal cibo.

#### Effetto di altri prodotti medicinali sulla farmacocinetica del citalopram

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

Uno studio di sull'interazione farmacocinetica di litio e citalopram non ha rivelato alcuna interazione farmacocinetica. (vedi anche sopra).

#### *Cimetidina*

La cimetidina (potente inibitore CYP2D6, 3A4 e 1A2) causa un moderato aumento dei livelli medi plasmatici di citalopram allo stato stazionario. Si raccomanda cautela quando si somministra citalopram in combinazione con cimetidina. Può essere necessario un aggiustamento della dose.

#### *Omeprazolo e altri inibitori di CYP2C19*

La somministrazione contemporanea di escitalopram (l'enantiomero attivo del citalopram) ed omeprazolo (un inibitore del CYP2C19) 30 mg una volta al giorno ha causato un moderato aumento (50% circa) nelle concentrazioni plasmatiche di escitalopram. Pertanto, deve essere esercitata cautela nell'utilizzo contemporaneo ad inibitori del CYP2C19 (per es. omeprazolo, esomeprazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina o cimetidina). Una riduzione della dose di citalopram può essere necessaria sulla base del monitoraggio degli effetti indesiderati durante il trattamento concomitante.

#### Effetti del citalopram su altri medicinali

Il citalopram e il dimetilcitalopram sono inibitori trascurabili degli enzimi CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4, e deboli inibitori degli enzimi CYP1A2, CYP2C19 e CYP2D6 in comparazione con altri SSRI dimostratisi inibitori significativi.

#### *Metoprololo e altri substrati di CYP2D6*

Si richiede cautela quando il citalopram è co-somministrato con medicinali che sono principalmente metabolizzati da CYP2D6, e che hanno un indice terapeutico ristretto, ad es. la flecaide, propafenone e metoprololo (che è utilizzato per l'insufficienza cardiaca), o alcuni CNS che agiscono come prodotti medicinali e che sono principalmente metabolizzati dall'enzima CYP2D6, ad es. antidepressivi come la desipramina, clomipramina e nortriptilina, o antipsicotici come il risperidone, tioridazina e aloperidolo. Sarebbe giustificato un aggiustamento del dosaggio.

Uno studio di interazione farmacocinetica/farmacodinamica con somministrazione concomitante di citalopram e metoprololo (un substrato del CYP2D6) ha dimostrato un aumento di due volte delle concentrazioni di metoprololo, ma nessun aumento statisticamente significativo negli effetti del metoprololo sulla pressione sanguigna e sul ritmo cardiaco in volontari sani.

#### *Levomepromazina, diossina carbamazepina*

Non è stato rilevato alcun cambiamento o solo variazioni molto piccole di nessuna importanza clinica quando citalopram veniva somministrato con substrati CYP1A2 (clozapina e teofillina), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (imipramina e mefenitoina), CYP2D6 (sparteina, imipramina, amitriptilina, risperidone) e CYP3A4 (warfarina, carbamazepina (ed i suoi metabolici carbamazepina epossido) e triazolam).

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

#### *Desipramina, imipramina*

In uno studio farmacocinetico non sono stati evidenziati effetti sui livelli di citalopram o di imipramina, benché il livello della desipramina, metabolita primario dell'imipramina, risultasse aumentato. Quando la desipramina è associata al citalopram è stato osservato un aumento delle

concentrazioni plasmatiche di desipramina. Può essere necessaria una riduzione della dose di desipramina.

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

##### Gravidanza.

Dati pubblicati sulle donne in gravidanza (più di 2500 analisi pubblicate) non dimostrano alcuna tossicità feto/neonatale. Comunque, il citalopram non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non chiaramente necessario, e solo dopo attenta valutazione del rischio/beneficio.

Qualora l'utilizzo materno di citalopram sia continuato durante le fasi più avanzate della gravidanza, e particolarmente nel terzo trimestre, i neonati si devono mantenere in osservazione. Durante la gravidanza è necessario evitare una sospensione improvvisa della somministrazione.

Dopo l'utilizzo materno di SSRI/SNRI nelle fasi più avanzate della gravidanza nel neonato possono presentarsi i sintomi seguenti: distress respiratorio, cianosi, apnea, attacchi epilettici, instabilità della temperatura corporea, difficoltà di allattamento, vomito, ipoglicemia, ipertono, ipotono, iperreflessia, tremori, irrequietezza, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà del sonno. Tali sintomi possono essere dovuti sia agli effetti serotoninergici che ai sintomi da interruzione. Nella maggior parte dei casi le complicazioni iniziano immediatamente o poco dopo (< 24 ore) il parto.

Dati epidemiologici indicano che l'uso di farmaci SSRI durante la gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmone persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi per 1000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano da 1 a 2 casi di PPHN per 1000 gravidanze.

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

##### Allattamento.

Citalopram viene escreto in piccole quantità nel latte materno. Si stima che i neonati che ricevono il latte materno assumeranno circa il 5% della dose giornaliera materna correlata al peso (mg/kg). Non sono stati rilevati particolari manifestazioni nei bambini, o al massimo qualcuno trascurabile. Tuttavia, le informazioni esistenti sono insufficienti per una valutazione del rischio per il bambino. Si raccomanda cautela. Se il trattamento con citalopram è considerato necessario, si deve valutare la sospensione dell'allattamento al seno.

##### Fertilità

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

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

Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

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

Il citalopram ha una piccola o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Nei pazienti cui vengono prescritti medicinali psicoattivi, ci si può attendere una certa compromissione dell'attenzione generale e della concentrazione a causa della malattia stessa e i farmaci psicoattivi possono diminuire la capacità di formulare giudizi e di reagire alle situazioni di emergenza. I pazienti devono essere informati di questi effetti ed essere avvisati che la loro capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari può essere influenzata.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati osservati con citalopram sono in genere lievi e transitori. Essi sono più frequenti durante la prima o le prime due settimane di trattamento e di solito si attenuano al miglioramento dello stato depressivo.

Per le seguenti reazioni è stato scoperto il rapporto dose-risposta: sudorazione aumentata, bocca secca, insonnia, sonnolenza, diarrea, nausea ed affaticamento, prolungamento QT.

La tabella mostra la percentuale di reazioni avverse al farmaco associato con gli SSRI e/o citalopram osservata sia nel  $\geq 1\%$  dei pazienti negli studi clinici in doppio cieco controllati con placebo che nel periodo posteriore all'immissione sul mercato.

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

	<b>Molto comuni</b>	<b>Comuni</b>	<b>Non comuni</b>	<b>Rari</b>	<b>Molto</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoi etico</b>						Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>						Ipersensibilità, reazione anafilattica
<b>Patologie endocrine</b>				Secrezione anomala di ADH		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Diminuzione dell'appetito, diminuzione del peso,	Aumento dell'appetito, aumento del peso	Iponatriemia		Ipopotassiemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Disturbi del sonno	Concentrazione alterata, libido diminuita, ansia, stato confusionale, orgasmo anormale (nelle donne), sogni anormali, apatia	Aggressività, depersonalizzazione, allucinazioni, euforia, mania, aumento della libido,			Attacchi di panico (questi sintomi possono essere dovuti alla malattia), bruxismo, irrequietezza, idea di suicidio, comportamento suicidario <sup>1</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Sonnolenza, insonnia, cefalea, tremore, nervosismo, agitazione, vertigini	Parestesia, capogiri, disturbi dell'attenzione e emicrania, disturbi del gusto, amnesia	Sincope, disturbi extrapiramidali, convulsioni	Sindrome serotoninergica, acatisia	Epilessia, discinesia	Disordini del movimento
<b>Patologie dell'occhio</b>		Disturbi visivi, midriasi (che può portare a glaucoma acuto ad angolo				

		stretto), vedere paragrafo 4.4)				
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Tinnito.				
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni	Tachicardia	Bradycardia,			Prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta
<b>Patologie vascolari</b>	.	Ipotensione ortostatica		Emorragia		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Sbadiglio, rinite	Tosse			Epistassi
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Bocca secca, nausea, stipsi	Diarrea, vomito, dispepsia, dolori addominali, flatulenza, aumento della salivazione,		Emorragia gastrointestinale (inclusa emorragia rettale)		
<b>Patologie epatobiliari</b>			Test di funzionalità epatica anormali	Epatite		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Sudorazione aumentata.	Prurito.	Orticaria, alopecia, rash, porpora, reazione da fotosensibilità,	Ecchimosi	Angioedema	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Mialgia, artralgia.				
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Ritenzione urinaria				
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>		Impotenza, disturbi dell'eiaculazione, mancata eiaculazione	Donne: Menorragia		Galattorrea	Donne: Metrorragia, Emorragia postpartum <sup>2</sup> Uomini: Priapismo.
<b>Patologie sistemiche e condizioni del sito di somministrazione</b>	Astenia.	Affaticamento.	Edema, malessere	Piressia,		

Numero dei pazienti: Citalopram/placebo = 1346/545

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

<sup>2</sup> 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).

#### Effetti di classe (fratture ossee)

Studi epidemiologici, principalmente eseguito su pazienti dell'età di 50 anni e più, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee nei pazienti che assumevano SSRI e TCA. Il meccanismo alla base di questo rischio non è noto.

#### Sintomi di astinenza osservati in occasione dell'interruzione del trattamento con SSRI:

L'interruzione del citalopram (particolarmente se improvvisa) porta di solito a sintomi di astinenza. Le reazioni riportate più comuni sono: vertigini, disturbi sensoriali (inclusi parestesia e sensazioni di shock elettrico), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, capogiri, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. In genere, questi fenomeni sono di entità da lieve a moderata ed autolimitanti, tuttavia, in alcuni pazienti possono presentarsi in modo grave e/o prolungato. Si consiglia perciò che quando il trattamento con citalopram non è più richiesto, deve essere effettuata un'interruzione graduale diminuendo la dose.

#### **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*

Dati clinici esaurienti sul sovradosaggio da citalopram sono limitati e molti casi coinvolgono sovradosaggi concomitanti da altri farmaci /alcol. Sono stati riportate casi fatali da sovradosaggio con solo citalopram; tuttavia, la maggior parte dei casi fatali coinvolgevano sovradosaggi da farmaci somministrati in concomitanza.

##### *Sintomi:*

I seguenti sintomi sono stati osservati in casi di sovradosaggio segnalati di citalopram: convulsioni, tachicardia, sonnolenza, , prolungamento dell'intervallo QT, coma, vomito, tremore, ipotensione, arresto cardiaco, nausea, sindrome da serotonina , traspirazione, agitazione, bradicardia, capogiri, blocco di branca, prolungamento del QRS, ipertensione, midriasi, torsioni di punta, stupore, sudorazione, vertigini, distonia, cianosi, iperventilazione, iperpiressia e aritmia atriale e ventricolare e rabdomiolisi. Sono stati segnalati casi fatali.

##### *Trattamento:*

Non si conoscono antidoti specifici al citalopram. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Se la coscienza è compromessa, il paziente deve essere intubato. ECG e segni vitali devono essere monitorati.

In caso di sovradosaggio è consigliato 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 compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Carbone attivo, lassativi osmotici (come il solfato di sodio) e lavanda gastrica devono essere presi in considerazione.

## **5. Proprietà farmacologiche**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antidepressivi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Codice ATC: N 06A B04.

#### Meccanismo d'azione

Studi biochimici e comportamentali hanno dimostrato che citalopram è un potente inibitore della ricaptazione della serotonina (5-HT). Il trattamento a lungo termine non induce tolleranza all'inibizione dell'uptake della 5-HT.

Citalopram è un inibitore molto selettivo della ricaptazione della Serotonina (SSRI), con effetti nulli o minimi sull'uptake di noradrenalina (NA), dopamina (DA) ed acido gamma-aminobutirrico (GABA).

Contrariamente a molti antidepressivi triciclici e ad alcuni degli SSRI più recenti, il citalopram ha affinità nulla o minima su di una serie di recettori tra cui: 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, recettori D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub> della dopamina, alfa1-, alfa2- e beta-adrenocettori, istamina H<sub>1</sub>, muscarina colinergica, benzodiazepine, recettori oppioidi. Ciò in contrasto con molti antidepressivi triciclici ed alcuni degli altri SSRI. La mancanza di affinità per i recettori è stata confermata usando una serie di test funzionali *in vitro* su organi isolati e così pure con test *in vivo*. Questa assenza di effetti sui recettori può spiegare perché citalopram produce minori effetti collaterali tradizionali come bocca secca, disturbi della vescica ed intestinali, visione annebbiata, sedazione, cardiotossicità e ipotensione ortostatica.

I principali metaboliti del citalopram sono tutti SSRI, benché i loro indici di potenza e selettività siano inferiori a quelli del citalopram. Tuttavia, gli indici di selettività dei metaboliti sono superiori a quelli di SSRI più recenti. I metaboliti non contribuiscono all'effetto antidepressivo globale.

#### Effetti farmacodinamici

Come gli antidepressivi triciclici, gli altri SSRI ed i MAO-inibitori, citalopram sopprime il sonno REM ed aumenta il sonno profondo ad onde lente. La soppressione del sonno REM è considerata predittiva dell'attività antidepressiva. Benché il citalopram non si leghi ai recettori oppioidi, esso potenzia l'effetto anti-nocicettivo degli analgesici oppioidi comunemente usati. A seguito di somministrazione di citalopram è stato osservato un potenziamento dell'iperattività indotta da d-anfetamina.

Nell'uomo il citalopram non compromette la performance cognitiva (funzione intellettuale) e psicomotoria e proprietà sedative nulle o minime, sia da solo sia in associazione con alcool.

In uno studio su volontari sani, il citalopram a dose singola, non ha ridotto la produzione di saliva e in nessuno degli studi su volontari sani ha influenzato significativamente i parametri cardiovascolari. Il citalopram non ha effetti sui livelli sierici di prolattina e di ormone della crescita.

#### Efficacia clinica e sicurezza

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*

L'assorbimento è quasi completo ed indipendente dall'assunzione di cibo ( $T_{max}$  media 3.8 ore). La biodisponibilità orale è circa l'80%.

### *Distribuzione*

Il volume apparente di distribuzione ( $(V_d)_\beta$ ) è 12-17 L/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è inferiore all'80% per il citalopram ed i suoi principali metaboliti.

### *Biotrasformazione*

Citalopram viene metabolizzato in demetilcitalopram, didemetilcitalopram, citalopram-N-ossido ed in un derivato inattivo dell'acido propionico deaminato. Tutti i metaboliti attivi sono a loro volta SSRI, anche se più deboli del composto originario. Il citalopram immodificato è il composto predominante nel plasma. La concentrazione di desmetilcitalopram e di didesmetilcitalopram è di solito 30 – 50% o 5 – 10% della concentrazione di citalopram. La biotrasformazione del citalopram in desmetilcitalopram è mediata dal CYP2C19 (circa 38%), CYP3A4 (circa 31%) e CYP2D6 (circa 31%).

### *Eliminazione*

L'emivita di eliminazione ( $T_{1/2\beta}$ ) è di circa 1.5 giorni e la clearance plasmatica sistemica del citalopram ( $Cl_s$ ) è 0,3 – 0,4 L/min, e la clearance plasmatica orale ( $Cl_{oral}$ ) è circa 0.41 L/min.

Citalopram viene escreto principalmente per via epatica (85%) ed il rimanente (15%) per via renale. Circa il 12%- 23 % della dose giornaliera viene escreta nelle urine come citalopram immodificato. La clearance epatica (residua) è di circa 0.3 L/min mentre la clearance renale è approssimativamente 0,05-0,08 L/min.

La cinetica è lineare. Lo steady state dei livelli plasmatici viene raggiunto in 1-2 settimane. Concentrazioni medie di 300 nmol/L (165-405 nmol/L) sono raggiunte alla dose giornaliera di 40 mg. Non esiste una chiara relazione tra livelli plasmatici di citalopram ed effetto terapeutico o effetti collaterali.

### *Pazienti anziani ( $\geq 65$ 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.

### *Compromissione epatica*

Citalopram viene eliminato più lentamente in pazienti con ridotta funzionalità epatica. L'emivita di citalopram è circa due volte più lunga e le concentrazioni allo steady state di una data dose saranno circa due volte più elevate che in pazienti con funzionalità epatica normale

### *Danno renale*

Citalopram viene eliminato più lentamente in pazienti con riduzione lieve-moderata della funzionalità renale, senza alcun maggior impatto sulla farmacocinetica del citalopram. Attualmente non sono disponibili informazioni per il trattamento di pazienti con funzionalità renale gravemente ridotta (clearance della creatinina < 30 ml/min).

### *Polimorfismo*

Esami in vivo di soggetti con ridotta attività dell'enzima CYP2D6 non hanno mostrato cambiamenti rilevanti della concentrazione plasmatica del citalopram. In soggetti con ridotta attività dell'enzima CYP2C19, le concentrazioni plasmatiche di citalopram osservate erano due volte maggiori. In soggetti

noti come metabolizzatori lenti del CYP2C19, una posologia iniziale di 10 mg dovrebbe pertanto essere considerata come misura precauzionale (vedere paragrafi 4.2).

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

I dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Fosfolipidosi è stata osservata in diversi organi in studi a dosi ripetute nel ratto. Questo effetto reversibile è noto per diverse amine lipofile e non è risultato connesso con effetti funzionali e morfologici. La rilevanza clinica non è chiara.

Studi nei ratti sulla tossicità riproduttiva hanno dimostrato anomalie scheletriche nella prole, ma nessun aumento della frequenza di malformazioni. Gli effetti possono essere correlati con l'attività farmacologica o possono essere un effetto indiretto dovuto alla tossicità materna. Studi peri- e postnatali hanno rivelato una riduzione della sopravvivenza della prole durante il periodo di allattamento. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

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

## **6. Informazioni farmaceutiche**

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

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Cellulosa microcristallina

Povidone

Crospovidone

Magnesio stearato

#### Rivestimento delle compresse

Titanio diossido (E171)

Lattosio monoidrato

Macrogol 4000

Ipromellosa (E464)

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.4. Periodo di validità**

2 anni

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

Il prodotto non richiede nessuna particolare precauzione per la conservazione.

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

Blister in PVC/PVdC sigillati con lamina di alluminio (comprese le confezioni monodose).  
Confezioni contenenti: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 compresse.

Blister in PVC/PVdC sigillati con lamina di alluminio.  
Confezione "calendario" da 28 compresse.

Flaconi per compresse in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo in polipropilene. Confezione contenente: 100 compresse.

Flaconi per compresse in polipropilene con tappo in polietilene.  
Confezione contenente: 100 compresse.

Non tutte le confezioni saranno commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

#### **7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani 20 – 20124 Milano, Italia

#### **9. Numeri di autorizzazione all'immissione in commercio**

##### *Blister in PVC/PVDC/AL*

Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film – 7 compresse AIC n. 036046288  
Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film–10 compresse AIC n. 036046290  
Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film–14 compresse AIC n. 036046302  
Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film–20 compresse AIC n. 036046314  
Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film–28 compresse AIC n. 036046326  
Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film–30 compresse AIC n. 036046338  
Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film–50 compresse AIC n. 036046340  
Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film–56 compresse AIC n. 036046353  
Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film–60 compresse AIC n. 036046365  
Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film–84 compresse AIC n. 036046377  
Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film–90 compresse AIC n. 036046389  
Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film–98 compresse AIC n. 036046391  
Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film–100 compresse AIC n. 036046403  
Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film–28 compresse in confezione a calendario AIC n. 036046415

##### *Flaconi in HDPE:*

Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film–100 compresse AIC n. 036046427  
Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film–250 compresse AIC n. 036046439

##### *Flaconi in PPE:*

Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film–100 compresse AIC n. 036046441  
Citalopram Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film–250 compresse AIC n. 036046454

#### **9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione**

Data della prima autorizzazione: Febbraio 2005  
Data dell'ultimo rinnovo: Luglio 2008

#### **10. Data di revisione del testo:**