

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Citalopram Mylan Generics Italia 40 mg/ml gocce orali, soluzione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml (= 20 gocce) di soluzione contiene 44,48 mg di citalopram cloridrato (pari a 40 mg di citalopram).

Eccipient(i) con effetti noti: etanolo 96%, glicole propilenico.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Sindromi depressive endogene e prevenzione delle ricadute e delle ricorrenze. Disturbi d'ansia con crisi di panico, con o senza agorafobia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

*Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento*  
Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento. Quando si interrompe il trattamento con Citalopram Mylan Generics Italia la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno 1-2 settimane per ridurre il rischio di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se si dovessero manifestare, a seguito della riduzione della dose o al momento della interruzione del trattamento, sintomi non tollerabili, si può prendere in considerazione il ripristino della dose prescritta in precedenza. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose, ma in modo più graduale.

#### Posologia

#### Depressione

#### **Adulti:**

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

L'effetto antidepressivo si manifesta in genere entro 2-4 settimane dall'inizio della terapia; è opportuno che il paziente venga seguito dal

medico fino a remissione dello stato depressivo.

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

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

### Disturbi di panico

#### **Adulti:**

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

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

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

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

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

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

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

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

Non esistono esperienze cliniche circa l'impiego pediatrico di citalopram; pertanto se ne sconsiglia la somministrazione a pazienti con età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.3).

#### Ridotta funzionalità epatica

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

#### Metabolizzatori lenti del CYP2C19

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

#### Insufficienza renale

In questi pazienti è consigliabile attenersi al dosaggio minimo consigliato.

### *Modo di somministrazione*

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

1 goccia = 2 mg di citalopram.

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

Comprese	Soluzione
10 mg	8 mg (4 gocce)
20 mg	16 mg (8 gocce)
30 mg	24 mg (12 gocce)
40 mg	32 mg (16 gocce)

### **4.3 Controindicazioni**

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

Età inferiore ai 18 anni.

La somministrazione contemporanea di inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) e MAO-inibitori può causare gravi reazioni avverse, a volte letali. Alcuni casi si presentano con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica.

Citalopram non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con inibitori delle monoamino ossidasi (I-MAO) inclusa la selegilina in dosi giornaliere superiori a 10 mg/die.

Citalopram non deve essere somministrato prima di 14 giorni dopo la sospensione di un I-MAO irreversibile o per il tempo specificato dopo l'interruzione di un I-MAO reversibile (RIMA) come indicato nel foglio illustrativo del RIMA. Gli I-MAO non devono essere somministrati prima di 7 giorni dopo la sospensione del citalopram (vedere paragrafo 4.5).

Citalopram è controindicato in combinazione con linezolid a meno che non ci siano macchinari per l'attenta osservazione e monitoraggio della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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

Trattamento di pazienti anziani e di pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica, vedere paragrafo 4.2.

#### *Uso in bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni di età*

Gli antidepressivi non devono essere utilizzati per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti 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.

#### Ansia paradossa

Alcuni pazienti con disturbi di panico possono manifestare sintomi di ansia intensificata all'inizio del trattamento con antidepressivi. Queste reazioni paradosse generalmente si attenuano entro le prime due settimane dall'inizio del trattamento. Si consiglia una dose iniziale ridotta per ridurre la probabilità di effetti ansiogeni paradossi (vedere paragrafo 4.2).

#### Iponatremia

L'iponatremia, probabilmente dovuta ad inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH), è stata segnalata come reazione avversa rara in associazione all'uso di SSRI e generalmente è reversibile dopo l'interruzione della terapia. I pazienti anziani di sesso femminile sembrano essere a rischio particolarmente elevato.

#### Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento del quadro clinico

La depressione è associata ad un aumento del rischio di pensieri suicidari, 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 del rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, può esservi co-morbilità di tali patologie con la depressione maggiore. Le stesse precauzioni adottate nella terapia dei pazienti affetti da depressione maggiore devono pertanto essere adottate 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 pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante la terapia. Una meta-analisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo in pazienti adulti 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, il comportamento o pensieri suicidari e modifiche inusuali del comportamento e di rivolgersi immediatamente al medico curante qualora tali sintomi si presentino.

#### 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.

#### Mania

In pazienti con malattia maniaco-depressiva si può verificare un cambio verso la fase maniacale. Citalopram deve essere interrotto se il paziente entra in una fase maniacale.

#### Attacchi epilettici

Gli attacchi epilettici sono un potenziale rischio con l'uso di farmaci antidepressivi. Citalopram deve essere interrotto in tutti i pazienti in cui si manifestano attacchi epilettici. 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.

#### Diabete

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

#### Sindrome serotoninergica

In rari casi è stata riportata la sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita in pazienti trattati con SSRI, (vedere paragrafo 4.5). Un'associazione di sintomi quali agitazione, tremore, mioclono, ipertermia, alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali, può indicare lo sviluppo di questa condizione. Il trattamento con citalopram deve essere immediatamente interrotto ed iniziata una terapia sintomatica.

#### Medicinali serotoninergici

Citalopram non deve essere usato in associazione con prodotti medicinali con effetti serotoninergici come sumatriptan o altri triptani, tramadolo, medicinali contenenti buprenorfina, ossitriptano e triptofano (vedere paragrafo 4.5).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

#### Emorragia

Con gli SSRI sono stati segnalati tempi di coagulazione prolungati e/o anomalie della coagulazione quali ecchimosi, emorragie ginecologiche, sanguinamento gastrointestinale ed altre forme di emorragia cutanea o di sanguinamento delle mucose (vedere paragrafo 4.8). È consigliata cautela

in pazienti che assumono SSRI particolarmente in caso di uso concomitante di sostanze attive che possono influenzare la funzionalità piastrinica o altre sostanze che possono aumentare il rischio di emorragie, 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).

#### Terapia elettroconvulsivante (ECT)

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

#### Inibitori reversibili selettivi MAO-A

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

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

All'inizio del trattamento si possono manifestare insonnia ed agitazione, in tali casi può essere d'aiuto un aggiustamento del dosaggio.

#### 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).

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

Alla sospensione del trattamento è comune l'insorgenza di sintomi da sospensione in particolar modo se la sospensione è improvvisa (vedere paragrafo 4.8). In uno studio clinico sulla prevenzione delle ricorrenze con citalopram, si sono manifestati eventi avversi nel 40% dei pazienti dopo l'interruzione del trattamento attivo, rispetto al 20% dei pazienti che hanno continuato il trattamento con citalopram.

Il rischio di sintomi da sospensione può dipendere da vari fattori, comprese durata e dosaggio della terapia e velocità di riduzione del dosaggio. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono: vertigini, disturbi sensoriali (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi 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 in un periodo di varie settimane o mesi, conformemente alle necessità del paziente (vedere

paragrafo 4.2).

### Psicosi

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

### Prolungamento dell'intervallo QT

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

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

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

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

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

### Glaucoma ad angolo stretto

Gli SSRI incluso citalopram possono avere un effetto sulla dimensione della pupilla causando midriasi. Questo effetto midriatico potenzialmente può restringere l'angolo dell'occhio causando un aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo stretto, specialmente in pazienti predisposti. Pertanto, citalopram deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo stretto o anamnesi di glaucoma.

### Disfunzione sessuale

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

Citalopram Mylan Generics Italia contiene 38,39 mg di alcol (etanolo) per 0,4 ml (8 gocce) che è equivalente a 2,40 mg/mg. La quantità in 0,4 ml (8 gocce) di questo medicinale è equivalente a meno di 0,8 ml di birra o 0,32 ml di vino.

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

Citalopram Mylan Generics Italia contiene circa 716,16 mg di propilene glicole per dose massima giornaliera di 0,8 ml (16 gocce) equivalente a

22,38 mg/mg.

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

### Interazioni farmacodinamiche

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

### *Associazioni controindicate*

### 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).

### MAO-inibitori

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

Casi di reazioni serie e a volte fatali sono stati riportati in pazienti che ricevono un SSRI in combinazione con un inibitore delle monoamino ossidasi (MAO), compresi selegilina, un IMAO irreversibile (selettivo), linezolid, un IMAO reversibile (non selettivo), moclobemide (selettivo per tipo IA) 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 alla sindrome serotoninergica. I sintomi della sindrome serotoninergica includono: ipertermia, rigidità, miocloni, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili e rapide fluttuazioni dei segni vitali, confusione, irritabilità e agitazione, tremore. Se tale condizione progredisce senza alcun intervento può risultare fatale in seguito a rhabdomiolisi, ipertermia centrale con insufficienza acuta multi-organo, delirio e coma.

### Pimozide

L'uso concomitante di citalopram e pimozide è controindicato (vedere paragrafo 4.3)

La concomitante somministrazione di una dose singola di 2 mg di pimozide a volontari sani, che sono stati trattati con miscela racemica di citalopram 40 mg/die per 11 giorni, ha causato solo un minore aumento nell'AUC e C<sub>max</sub> di pimozide approssimativamente del 10%, non statisticamente significativo e non in modo consistente nel corso dello studio. Nonostante il minore aumento dei livelli di pimozide nel plasma, l'intervallo QT<sub>c</sub> è stato più prolungato dopo concomitante somministrazione di citalopram e pimozide (in media 10 ms) se comparato alla somministrazione di una dose singola di pimozide da sola (in media 2 ms). A causa di questa interazione, rilevata ad un basso dosaggio di pimozide, il concomitante trattamento con citalopram è controindicato.

## *Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso*

### Selegilina (inibitore MAO-B selettivo)

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

### Prodotti medicinali serotoninergici

Non è stata rilevata alcuna interazione farmacodinamica negli studi clinici durante i quali il citalopram è stato somministrato in concomitanza con il litio. Tuttavia, è stato segnalato un aumento dell'effetto serotoninergico quando i farmaci SSRI vengono somministrati in associazione al litio o al triptofano. Si consiglia di usare cautela in caso di utilizzo contemporaneo di citalopram con questi principi attivi. Il monitoraggio di routine dei livelli di litio deve essere proseguito come di consuetudine.

L'associazione con serotoninergici (es. tramadolo, medicinali contenenti buprenorfina, sumatriptan) può portare ad un'esacerbazione degli effetti serotoninergici, fino a causare sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.4). Sino a quando non saranno disponibili informazioni ulteriori, l'uso contemporaneo di citalopram e di agonisti della serotonina (o 5-HT), come il sumatriptan ed altri triptani non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

### Erba di San Giovanni

Tra gli SSRI e le preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono verificarsi interazioni dinamiche, risultanti in un aumento dell'incidenza degli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4). Le interazioni farmacocinetiche non sono state investigate.

### Emorragia

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

### Terapia Elettroconvulsivante (ECT)

Non ci sono studi clinici che stabiliscono il rischio o il beneficio dell'uso combinato della terapia elettroconvulsiva (ECT) e il citalopram (vedere paragrafo 4.4).

### Alcol

Non sono state dimostrate interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra il citalopram e l'alcol. Comunque l'associazione tra citalopram e alcol è sconsigliata.

### Prodotti medicinali che inducono prolungamento dell'intervallo QT o ipokalemia o ipomagnesemia

Si richiede cautela per l'uso concomitante di altri medicinali che prolungano l'intervallo QT o di medicinali che inducono ipokalemia/ipomagnesemia, poiché essi, come il citalopram, prolungano potenzialmente l'intervallo QT.

Si consiglia cautela per l'uso concomitante di prodotti medicinali che inducono ipokalemia/ipomagnesemia dal momento che queste condizioni aumentano il rischio di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

#### Prodotti medicinali che abbassano la soglia convulsiva

Gli SSRI possono abbassare la soglia convulsiva. Si raccomanda cautela nell'utilizzo contemporaneo di altri medicinali in grado di abbassare la soglia convulsiva: per es. antidepressivi (triciclici, SSRI), neurolettici (fenotiazine, tioxanteni e butirrofenoni), meflochina, bupropione e tramadolo.

#### Desipramina, imipramina

Nel corso di uno studio farmacocinetico non sono stati evidenziati effetti sui livelli di citalopram o di imipramina, benché il livello della desipramina, metabolita principale dell'imipramina, risultasse aumentato. Quando la desipramina è associata al citalopram si osserva un aumento della concentrazione plasmatica di desipramina. Può pertanto rendersi necessaria una riduzione del suo dosaggio.

#### 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 di citalopram in demetilcitalopram è mediata dagli isoenzimi del sistema citocromo P450, CYP2C19 (circa il 38%), CYP3A4 (circa il 31%) e CYP2D6 (circa il 31%). Il fatto che il citalopram sia metabolizzato da più di un CYP significa che l'inibizione della sua biotrasformazione è meno probabile poiché l'inibizione di un enzima può essere compensato da un altro.

Pertanto la co-somministrazione del citalopram con altri prodotti medicinali nella pratica clinica ha una probabilità molto bassa di produrre interazioni farmacocinetiche.

#### Cibo

Non sono stati segnalati effetti del cibo sull'assorbimento e sulle altre proprietà farmacocinetiche di citalopram.

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

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

Uno studio di interazione farmacocinetica del litio e citalopram non rivela alcuna interazione farmacocinetica (vedere anche sopra).

#### Cimetidina

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. Possono essere necessari aggiustamenti della dose.

La somministrazione contemporanea di escitalopram (l'enantiomero attivo del citalopram) con omeprazolo (un inibitore del CYP2C19) 30 mg una volta al giorno ha causato un moderato aumento (circa 50%) nelle concentrazioni plasmatiche di escitalopram.

Pertanto, deve essere esercitata cautela nell'utilizzo contemporaneo di inibitori del CYP2C19 (per es. omeprazolo, esomeprazolo, fluconazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) o cimetidina. Sulla base del controllo degli effetti indesiderati durante la somministrazione contemporanea di altra terapia può essere necessaria una riduzione nella dose di citalopram.

### Metoprololo

L'escitalopram (l'enantiomero attivo del citalopram) è un inibitore dell'enzima CYP2D6. Si raccomanda cautela quando il citalopram è somministrato contemporaneamente a prodotti medicinali che sono metabolizzati principalmente da questo enzima, e che hanno un ristretto indice terapeutico, es. flecainide, propafenone e metoprololo (quando usato nell'insufficienza cardiaca), o alcuni prodotti medicinali che agiscono sul SNC e che sono principalmente metabolizzati dal CYP2D6, es. antidepressivi come desipramina, clomipramina e nortriptilina o antipsicotici come risperidone, tioridazina ed aloperidolo. Aggiustamenti del dosaggio possono essere necessari. La co-somministrazione con metoprololo comporta un raddoppiamento dei livelli plasmatici di metoprololo. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla pressione sanguigna o sulla frequenza cardiaca.

### Effetti del citalopram su altri prodotti medicinali

Uno studio di interazione farmacocinetica/farmacodinamica con somministrazione concomitante di citalopram e metoprololo (un substrato CYP2D6) ha mostrato un raddoppiamento dei livelli plasmatici di metoprololo, ma non sono stati osservati effetti clinicamente significativi del metoprololo sulla pressione sanguigna o sulla frequenza cardiaca nei volontari sani.

Citalopram e demetilcitalopram sono inibitori trascurabili del CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4, e solo inibitori deboli del CYP1A2, CYP2C19 e CYP2D6, in confronto agli altri SSRI noti come inibitori significativi.

### Levomepromazina, digossina e carbamazepina

Non sono stati osservati cambiamenti o sono stati osservati solo piccoli cambiamenti privi di rilevanza clinica quando il citalopram è stato somministrato con substrati CYP1A2 (clozapina e teofillina), CYP2C9 (warfarin) e CYP2C19 (imipramina e mefenitoina), CYP2D6 (sparteina, imipramina, amitriptilina, risperidone) e CYP3A4 (warfarin, carbamazepina (e il suo metabolita carbamazepina epossido) e triazolam).

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra il citalopram e la levomepromazina o la digossina (che indicano che il citalopram né induce né inibisce la glicoproteina P).

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

### *Gravidanza*

Un gran numero di dati su donne in gravidanza (più di 2500 risultati

pubblicati), non indicano alcuna tossicità malformativa feto/neonatale. Tuttavia, il citalopram non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che sia clinicamente necessario e solo dopo un'attenta analisi del rapporto rischio/beneficio.

I neonati devono essere tenuti in osservazione se l'uso del citalopram nella madre si è protratto nelle ultime fasi della gravidanza, in particolare nel terzo trimestre. Durante la gravidanza deve essere evitata una brusca interruzione.

In seguito all'uso da parte della madre di SSRI/SNRI durante le ultime fasi della gravidanza, il neonato può manifestare i seguenti sintomi: disturbi respiratori, cianosi, apnea, convulsioni, temperatura instabile, difficoltà nella nutrizione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremori, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto cronico, sonnolenza e difficoltà a dormire. Questi sintomi possono essere dovuti agli effetti serotoninergici oppure ai sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicazioni iniziano immediatamente dopo il parto o nelle ore immediatamente successive (meno di 24 ore).

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, soprattutto verso la fine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi ogni 1000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano 1-2 casi di PPHN ogni 1000 gravidanze.

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

#### *Allattamento*

Citalopram viene escreto nel latte materno. Si stima che i neonati che vengono allattati riceveranno circa il 5% relativo alla dose giornaliera assunta dalla madre (in mg/kg). Nessun evento o solo eventi di lieve entità sono stati osservati nei neonati. Comunque, le informazioni esistenti sono insufficienti per valutare il rischio nei bambini. Si raccomanda cautela.

#### *Fertilità maschile*

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

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

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

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

Citalopram ha una minore o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Gli psicofarmaci possono ridurre la capacità di giudizio e la reattività nelle situazioni di emergenza. Bisogna informare i pazienti di tali effetti e avvertirli che può esserne influenzata la loro capacità di guidare un'automobile o di utilizzare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### *Riassunto del profilo di sicurezza*

Gli effetti indesiderati osservati con il citalopram sono in generale, di lieve entità e di tipo transitorio. Essi sono più frequenti durante la prima o le prime due settimane di trattamento e di solito si attenuano successivamente. Le reazioni avverse sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA

Per le seguenti reazioni è stata riscontrata una correlazione dose-risposta: aumentata sudorazione, bocca secca, insonnia, sonnolenza, diarrea, nausea e affaticamento.

#### *Elenco delle reazioni avverse*

La tabella seguente mostra la percentuale di reazioni avverse associata con SSRI e/o con citalopram osservata sia nel  $\geq 1\%$  dei pazienti in studi clinici controllati con placebo in doppio cieco sia nell'esperienza post-marketing. Le classi di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Non nota	Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Non nota	Ipersensibilità, reazione anafilattica
<b>Patologie endocrine</b>	Non nota	Secrezione inappropriata di ormone antidiuretico
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Comune	Appetito ridotto, peso diminuito
	Non comune	Appetito aumentato, peso aumentato
	Raro	Iponatremia
	Non nota	Ipokalemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Comune	Agitazione, libido diminuita, ansia, nervosismo, stato confusionale, disturbo dell'orgasmo femminile, disturbi dell'attività onirica
	Non comune	Aggressione, Disturbo di depersonalizzazione/derealizzazione, allucinazione, mania
	Non nota	Attacco di panico, bruxismo, irrequietezza, idea suicida, comportamento suicida <sup>2</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Molto comune	Sonnolenza, insonnia, cefalea
	Comune	Tremore, parestesia, vertigine, disturbo da deficit di attenzione/iperattività
	Non comune	Sincope
	Raro	Crisi convulsiva tonico-clonica generalizzata, discinesia, disturbo del gusto

	Non nota	Crisi convulsiva, Sindrome da serotonina, disturbo extrapiramidale, acatisia, disturbo del movimento
<b>Patologie dell'occhio</b>	Non comune	Midriasi
	Non nota	Disturbo visivo
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Comune	Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>	Non comune	Bradycardia, tachicardia
	Non nota	QT dell'elettrocardiogramma prolungato <sup>1</sup> , aritmia ventricolare inclusa Torsione di Punta
<b>Patologie vascolari</b>	Raro	Emorragia
	Non nota	Ipotensione ortostatica
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Comune	Sbadigli
	Non nota	Epistassi
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Molto comune	Bocca secca, nausea
	Comune	Diarrea, vomito, stipsi
	Non nota	Emorragia gastrointestinale (inclusa emorragia rettale)
<b>Patologie epatobiliari</b>	Raro	Epatite
	Non nota	Prove di funzionalità epatica anormali
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Molto comune	Iperidrosi
	Comune	Prurito
	Non comune	Orticaria, alopecia, eruzione cutanea, porpora, reazione di fotosensibilità
	Non nota	Ecchimosi, angioedema
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Comune	Mialgia, artralgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Non comune	Ritenzione di urina
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Comune	Disfunzione erettile, disturbo dell'eiaculazione, mancanza di eiaculazione
	Non comune	Donne: menorragia
	Non nota	Donne: metrorragia, emorragia postpartum * Uomini: priapismo, galattorrea
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Comune	Stanchezza
	Non comune	Edema
	Raro	Piressia

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

Numero di pazienti: Citalopram/placebo = 1346/545

<sup>1</sup> Casi di prolungamento dell'intervallo QT sono stati riportati durante il periodo post marketing, soprattutto in pazienti con alterazioni cardiache pre-esistenti.

<sup>2</sup> Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati riportati durante la terapia con citalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### 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 ipopotassiemia 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, condotti principalmente su pazienti dell'età di 50 anni e più, hanno evidenziato un aumento del rischio di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRI e TCA. Il meccanismo alla base di questo rischio è sconosciuto.

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

La sospensione di citalopram (particolarmente quando essa è improvvisa) causa comunemente l'insorgere di sintomi da sospensione. Le reazioni più comunemente riportate sono vertigini, disturbi sensoriali (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresa insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati e sono autolimitanti; tuttavia, in alcuni pazienti essi possono essere gravi e/o prolungati. Qualora la terapia con citalopram non sia più necessaria si consiglia pertanto di sospendere il trattamento diminuendo gradualmente la dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

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

### **4.9 Sovradosaggio**

#### *Tossicità*

Dati clinici comprensivi sul sovradosaggio da citalopram sono limitati e molti casi coinvolgono sovradosaggi concomitanti di altri farmaci/alcol. Sono stati riportati casi fatali da sovradosaggio di citalopram da solo; comunque la maggior parte dei casi fatali sono dovuti al sovradosaggio con medicinali somministrati in concomitanza.

### *Sintomi*

Nei casi di sovradosaggio sono stati riportati i seguenti sintomi: convulsioni, tachicardia, sonnolenza, allungamento dell'intervallo QT, coma, vomito, tremore, ipotensione, arresto cardiaco, nausea, sindrome da serotonina, agitazione, bradicardia, vertigini, blocco della conduzione elettrica nel cuore, prolungamento del QRS, ipertensione, midriasi, torsioni di punta, stupore, sudorazione, cianosi, iperventilazione e aritmia atriale e ventricolare. La rabdomiolisi è rara.

I sintomi possibili con una dose fino a 600 mg sono: stanchezza, debolezza, sedazione, tremore, nausea e tachicardia.

Con dosi superiori a 600 mg si possono verificare convulsioni entro poche ore dall'assunzione. Possono verificarsi anche alterazioni dell'ECG e, raramente, rabdomiolisi.

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

### *Trattamento*

Non si conoscono antidoti specifici al citalopram. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Si devono tenere in considerazione il carbone attivo, i lassativi osmotici (come il solfato di sodio) e la lavanda gastrica. In caso di compromissione dello stato di coscienza il paziente deve essere intubato. Si devono mantenere sotto controllo ECG e i segni vitali.

Somministrare ossigeno in caso di ipossia e diazepam in caso di convulsioni. È consigliabile la sorveglianza del medico per circa 24 ore, nonché un monitoraggio ECG se la dose ingerita è superiore a 600 mg. Un allargamento del complesso QRS può essere normalizzato da una infusione di NaCl ipertonica.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi; inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, codice ATC: N06AB04

Citalopram è un nuovo derivato biciclico ftalenico con effetto antidepressivo.

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

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

Citalopram non presenta alcuna influenza sull'uptake della DA (dopamina) o del GABA (acido gamma-aminobutirrico). Inoltre, né citalopram, né i suoi metaboliti hanno proprietà antidopaminergiche, antiadrenergiche, antiserotoninergiche, antiistaminergiche o anticolinergiche e non inibiscono le MAO (monoaminoossidasi).

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

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

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

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

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

### *Distribuzione*

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

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

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

Una piccolissima quantità di citalopram e dei suoi metaboliti è secreta nel latte materno.

### *Biotrasformazione*

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

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

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

I livelli plasmatici di didemetilcitalopram e citalopram N-ossido sono

generalmente molto bassi.

### *Eliminazione*

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

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

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

### *Linearità*

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

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

### Pazienti anziani (>65 anni)

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

### Funzionalità epatica ridotta

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

### Funzionalità renale ridotta

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

### Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

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

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

I dati sugli animali hanno dimostrato che citalopram induce una riduzione dell'indice di fertilità e dell'indice di gravidanza, una riduzione 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**

Etanolo 96%, glicole propilenico.

## 6.2 Incompatibilità

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

## 6.3 Periodo di validità

3 anni.

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è 4 mesi.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano (MI)

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

AIC n. 036657017

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

Data della prima autorizzazione: Settembre 2005

Data del rinnovo più recente: Marzo 2011

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO