

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CITALOPRAM SANDOZ BV 20 mg compresse rivestite con film  
CITALOPRAM SANDOZ BV 40 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*CITALOPRAM SANDOZ BV 20 mg compresse rivestite con film*

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di citalopram (come citalopram bromidrato).

*CITALOPRAM SANDOZ BV 40 mg compresse rivestite con film*

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di citalopram (come citalopram bromidrato).

Eccipienti con effetti noti:

*Citalopram Sandoz BV 20 mg compresse rivestite con film*

Ogni compressa rivestita con film contiene 23 mg di lattosio monoidrato.

*Citalopram Sandoz BV 40 mg compresse rivestite con film*

Ogni compressa rivestita con film contiene 46 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

*CITALOPRAM SANDOZ BV 20 mg compresse rivestite con film*

Compresse rivestite con film bianche, oblunghe e biconvesse, con linea di frattura da un lato e la dicitura C20 in rilievo.

*CITALOPRAM SANDOZ BV 40 mg compresse rivestite con film*

Compresse rivestite con film bianche, oblunghe e biconvesse, con linea di frattura da un lato e la dicitura C40 in rilievo.

*CITALOPRAM SANDOZ BV 20/40 mg compresse rivestite con film*

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento degli episodi di depressione maggiore.

Trattamento delle crisi di panico, con o senza agorafobia

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il citalopram deve essere somministrato come singola dose orale, al mattino oppure alla sera. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo, ma insieme a liquidi.

#### Adulti:

- Trattamento degli episodi di depressione maggiore.

Citalopram Sandoz BV deve essere somministrato come dose singola di 20 mg una volta al dì. A seconda della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 40 mg al giorno.

Dopo l'inizio del trattamento, non ci si deve attendere un effetto antidepressivo per almeno due settimane. Si deve proseguire il trattamento fino a quando il paziente non manifesta più sintomi per 4-6 mesi così da fornire copertura adeguata contro l'eventualità di una ricaduta.

- Trattamento delle crisi di panico

Si raccomanda una dose orale pari a 10 mg per la prima settimana prima di aumentarla fino a 20 mg al giorno. A seconda della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino a un massimo

di 40 mg al giorno. Questo per evitare effetti paradossali (ad esempio panico, ansia) (vedere paragrafo 4.4). I primi effetti terapeutici di solito si evidenziano dopo 2 – 4 settimane. Per ottenere una risposta terapeutica completa possono essere necessari fino a 3 mesi. È possibile che la prosecuzione del trattamento si renda necessaria per diversi mesi. I dati derivanti dagli studi sull'efficacia clinica del farmaco per periodi di tempo superiori ai 6 mesi non sono sufficienti.

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

Per i pazienti anziani la dose deve essere diminuita a metà della dose raccomandata, es. 10-20 mg al giorno. La dose massima raccomandata per gli anziani è 20 mg al giorno.

#### **Bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni:**

Il citalopram non deve essere usato nel trattamento di bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4. "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

#### **Riduzione della funzionalità epatica:**

Si raccomanda una dose iniziale di 10 mg al giorno per le prime due settimane di trattamento nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. A seconda della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno. È consigliata attenzione ed un'attenta titolazione della dose nei pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio clinico.

#### **Ridotta funzionalità renale:**

Non sono necessarie modificazioni del dosaggio se il paziente presenta un'alterazione della funzionalità renale lieve o moderata. L'impiego di citalopram in pazienti affetti da compromissione renale grave (*clearance* della creatinina inferiore a 20 mL/min.) non è raccomandato in quanto non sono disponibili informazioni circa l'impiego di tale farmaco in questi pazienti.

#### **Metabolizzatori lenti del CYP2C19:**

Si raccomanda una dose iniziale di 10 mg al giorno durante le prime due settimane di trattamento per i pazienti che sono noti per avere metabolizzatori lenti rispetto al CYP2C19. La dose deve essere aumentata fino a un massimo di 20 mg al giorno a seconda della risposta individuale del paziente (vedere paragrafo 5.2).

Per i differenti regimi di dosaggio, devono essere prescritti i tagli adeguati.

#### **Sintomi da sospensione osservati in seguito all'interruzione della terapia con citalopram**

Si deve evitare una sospensione improvvisa. Quando si interrompe il trattamento con citalopram, il dosaggio deve essere ridotto gradualmente nell'arco di un periodo di almeno una-due settimane, allo scopo di ridurre i rischi di reazioni da astinenza (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se, in seguito ad una diminuzione del dosaggio o all'interruzione del trattamento si manifestano sintomi intollerabili, potrebbe essere opportuno ritornare al dosaggio precedentemente prescritto. In seguito il medico potrà eventualmente ridurre di nuovo il dosaggio, ma in modo più graduale.

### **4.3. Controindicazioni**

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

Citalopram è controindicato in combinazione con linezolid a meno che non ci siano strutture per una stretta osservazione e monitoraggio della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.5).

Citalopram è controindicato nei pazienti con prolungamento noto dell'intervallo QT o sindrome congenita del QT lungo.

Citalopram è controindicato insieme ad altri medicinali che sono noti per prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

IMAO (inibitori delle monoamino ossidasi)

Alcuni casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica.

Il citalopram non deve essere somministrato a pazienti in terapia con inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO), inclusa la selegilina a dosi giornaliere che superano i 10 mg/die. Il citalopram non deve essere somministrato per i quattordici giorni successivi alla sospensione di un IMAO irreversibile, o per il periodo di

tempo specificato dopo la sospensione di un IMAO reversibile (RIMA), come stabilito nelle indicazioni d'uso del RIMA. Non si deve iniziare una terapia con gli IMAO per sette giorni dopo la sospensione di citalopram (vedere il paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

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

Trattamento delle persone anziane, dei pazienti con ridotta funzionalità epatica e renale e con metabolizzatori lenti del CYP2C19 (vedere paragrafo 4.2).

##### **Uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni:**

Gli antidepressivi non devono essere utilizzati per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamento suicida (tentativi di suicidio e pensieri suicidi) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini ed 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 suicidi.

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

##### **Ansia paradossa**

Alcuni pazienti con disturbo da panico possono manifestare un aumento dei sintomi ansiosi all'inizio del trattamento con antidepressivi. Questa reazione paradossa scompare solitamente nel giro di 2 settimane dall'inizio del trattamento. Si consiglia la somministrazione di una dose iniziale bassa per ridurre la probabilità che si manifesti un effetto ansiogeno paradossale (vedere paragrafo 4.2).

##### **Iponatriemia**

Iponatriemia, probabilmente dovuta ad un'inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) è stata raramente segnalata in seguito all'uso di SSRI ed in genere è reversibile con l'interruzione della terapia. Le pazienti anziane sembrano essere a rischio particolarmente alto.

##### **Suicidio/ideazione suicida o peggioramento clinico**

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

Altre condizioni psichiatriche, per le quali il citalopram è prescritto, possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicida. Inoltre, queste condizioni possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Pertanto, quando si trattano pazienti con altre patologie psichiatriche si devono osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con disturbi depressivi maggiori.

È noto che i pazienti con un'anamnesi di eventi correlati al suicidio, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicida già prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio elevato di pensieri suicidi o di tentativi di suicidio e devono pertanto essere tenuti sotto stretta osservazione in corso di terapia. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicida nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto a placebo.

Una stretta sorveglianza dei pazienti e in particolare di quelli ad alto rischio deve accompagnare la terapia farmacologica specialmente all'inizio del trattamento e a seguito di modifiche del dosaggio. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento clinico, comportamenti o pensieri suicidi e modifiche inusuali del comportamento e di consultare immediatamente il medico se questi sintomi si presentano.

##### **Acatisia/irrequietezza psicomotoria**

L'uso di SSRI/SNRI è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una non piacevole o angosciante irrequietezza soggettiva e di agitazione psicomotoria associate all'incapacità di stare seduti o di stare fermi. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. In pazienti che sviluppano questi sintomi, l'aumento del dosaggio può essere dannoso.

##### **Mania**

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

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

I sintomi da sospensione osservati quando il trattamento è interrotto sono comuni, in particolare in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8). In uno studio clinico di prevenzione delle recidive con citalopram, sono stati osservati eventi avversi dopo l'interruzione del trattamento attivo nel 40% dei pazienti contro il 20% dei pazienti che hanno continuato il trattamento con citalopram.

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

Le reazioni più comunemente segnalate sono state capogiri, disturbi sensoriali (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, emicrania, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente, l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere grave.

In genere compaiono durante i primi giorni di sospensione del trattamento, ma vi sono state segnalazioni molto rare di tali sintomi in pazienti che avevano inavvertitamente saltato una dose.

Generalmente tali sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro due settimane, sebbene in alcuni individui possono durare più a lungo (2-3 mesi o più). Pertanto si consiglia, quando si sta sospendendo il trattamento, di ridurre gradualmente la dose di citalopram, nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con citalopram", paragrafo 4.2).

### **Diabete**

Nei pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dell'insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali.

### **Crisi convulsive**

Le crisi convulsive sono un rischio potenziale con i farmaci antidepressivi. Il citalopram deve essere sospeso in tutti i pazienti che sviluppino crisi convulsive. Si deve evitare l'utilizzo di citalopram nei pazienti con epilessia instabile e si deve monitorare costantemente i pazienti con epilessia controllata. Il citalopram deve essere sospeso se si verifica un aumento della frequenza delle crisi.

### **Terapia elettro-convulsiva (TEC)**

Esiste una limitata esperienza clinica riguardo alla concomitante somministrazione di SSRI e della TEC, pertanto si consiglia cautela.

### **Emorragia**

Con l'uso degli SSRI sono stati segnalati casi di allungamento del tempo di emorragia e/o anomalie del sanguinamento quali ecchimosi, emorragie ginecologiche, emorragie gastrointestinali ed altre forme di sanguinamenti cutanei o delle mucose (vedere il paragrafo 4.8). Si consiglia cautela ai pazienti che assumono SSRI, soprattutto durante l'impiego contemporaneo di principi attivi noti per il fatto per influenzare la funzionalità piastrinica o di altre sostanze attive che possono aumentare il rischio di emorragie; la medesima attenzione va rivolta ai pazienti con una anamnesi di disturbi emorragici (vedere paragrafo 4.5).

### **Sindrome serotoninergica**

In rari casi è stata segnalata una sindrome serotoninergica in pazienti che assumevano gli SSRI. Una combinazione di sintomi, quali agitazione, tremore, mioclono e ipertermia, può essere indice dello sviluppo di tale condizione. Il trattamento con citalopram deve essere interrotto immediatamente e deve essere iniziata una terapia sintomatica.

### **Medicinali serotoninergici**

Il citalopram non deve essere utilizzato contemporaneamente a medicinali con effetti serotoninergici come il sumatriptan o altri triptani, il tramadolo, l'oxitriptano e il triptofano.

### **Psicosi**

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

### **Erba di San Giovanni**

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni in caso di somministrazione concomitante di citalopram e preparati erboristici che contengono l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Pertanto, il citalopram

ed i preparati contenenti Erba di San Giovanni non devono essere assunti contemporaneamente (vedere il paragrafo 4.5).

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

È stato dimostrato che citalopram causa un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT. Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia ventricolare incluse torsioni di punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassiemia, o con preesistente prolungamento dell'intervallo QT o di altre malattie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 e 5.1).

Si consiglia cautela nei pazienti con bradicardia significativa; o in pazienti con recente infarto miocardico acuto o insufficienza cardiaca scompensata.

Alterazioni elettrolitiche come ipopotassiemia e ipomagnesiemia aumentano il rischio di gravi aritmie e devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con citalopram.

Se si sta trattando pazienti con malattia cardiaca stabile, si deve effettuare un esame ECG prima di iniziare il trattamento.

Se si verificano segni di aritmia cardiaca durante il trattamento con citalopram, il trattamento deve essere sospeso e deve essere eseguito un esame ECG.

### **Glaucoma ad angolo-chiuso**

Gli SSRI incluso il citalopram possono avere effetti sul diametro della pupilla con conseguente midriasi. Questo effetto midriatico ha il potenziale per ridurre l'angolo dell'occhio generando un aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo-chiuso, soprattutto nei pazienti predisposti. Pertanto il citalopram deve essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo-chiuso o anamnesi di glaucoma.

### **Eccipienti**

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

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

### **Interazioni farmacodinamiche**

Sono stati segnalati casi di sindrome da serotonina a livello farmacodinamico in seguito alla somministrazione di citalopram con moclobemide e buspirone.

### **Combinazioni controindicate**

#### **MAO-inibitori**

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

Sono stati segnalati casi di reazioni gravi, e talvolta fatali, nei pazienti trattati con un SSRI associato ad un inibitore delle monoammino ossidasi (MAO), compresi selegilina, MAO inibitore irreversibile, e linezolid e moclobemide, MAO—inibitori reversibili, e nei pazienti che avevano recentemente interrotto il trattamento con un SSRI ed avevano iniziato la terapia con un MAO-inibitore.

Alcuni casi presentavano caratteristiche simili a quelle della sindrome serotoninergica. I sintomi di un'interazione tra principio attivo con un MAO-inibitore includono: agitazione, tremore, mioclono e ipertermia.

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

Non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica e farmacodinamica tra citalopram e altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Non può essere escluso un effetto additivo di citalopram e questi medicinali. Pertanto, è controindicata la co-somministrazione di citalopram con medicinali che prolungano l'intervallo QT, come ad esempio antiaritmici della classe IA e III, antipsicotici (ad esempio derivati della fenotiazina, pimozide, aloperidolo), antidepressivi triciclici, alcuni agenti antimicrobici (ad esempio sparfloxacin, moxifloxacin, eritromicina IV, pentamidina, trattamento anti-malarico in particolare alofantrina), alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina).

#### **Pimozide**

La somministrazione contemporanea di una singola dose di 2 mg di pimozide a pazienti trattati con citalopram racemico 40 mg/die per 11 giorni, ha causato un incremento dell'AUC e della Cmax di pimozide, anche se non sempre nel corso dello studio. La somministrazione contemporanea di citalopram e pimozide ha determinato un incremento medio dell'intervallo QTc di circa 10 msec. A causa dell'interazione osservata con una bassa dose di pimozide, la somministrazione concomitante di citalopram e pimozide è controindicata.

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

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

Uno studio di interazione farmacocinetica/farmacodinamica, nel quale venivano somministrati contemporaneamente citalopram (20 mg/die) e selegilina (10 mg/die) (un MAO-B inibitore selettivo), ha dimostrato l'assenza di rilevanti interazioni cliniche. È controindicato l'uso concomitante di citalopram e selegilina in dosi superiori a 10 mg/die (vedere paragrafo 4.3).

##### *Farmaci serotonergici*

###### *Litio e triptofano*

Non esiste alcuna interazione farmacodinamica negli studi clinici in cui citalopram è stato somministrato in concomitanza con litio. Ci sono state tuttavia segnalazioni di un potenziamento degli effetti quando gli SSRI sono stati somministrati in associazione con litio o triptofano e pertanto l'uso contemporaneo di citalopram con questi medicinali deve essere effettuato con cautela. Il monitoraggio di routine dei livelli di litio deve essere continuato come d'abitudine.

La co-somministrazione di farmaci serotonergici (ad esempio tramadolo, sumatriptan) può portare ad un aumento degli effetti 5-HT associati. Finché ulteriori informazioni non saranno disponibili, l'uso concomitante di citalopram e agonisti della 5-HT, come sumatriptan e altri triptani non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

##### *Erba di San Giovanni*

Possono comparire interazioni dinamiche tra SSRI e le preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*), con conseguente aumento degli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4). Non sono stati condotti studi circa le interazioni farmacocinetiche.

##### *Emorragia*

È necessaria particolare cautela per quei pazienti che vengono trattati contemporaneamente con anticoagulanti, farmaci che influenzano la funzione piastrinica, come i farmaci antinfiammatori non steroidei (o FANS), l'acido acetilsalicilico, il dipiridamolo, e la ticlopidina o altri farmaci (per esempio antipsicotici atipici) che possono aumentare il rischio di emorragie (vedere il paragrafo 4.4).

##### *TEC (Terapia elettro-convulsiva)*

Non sono stati condotti studi clinici che stabiliscono i rischi o i benefici dell'uso concomitante di citalopram e della terapia elettroconvulsiva (TEC) (vedere paragrafo 4.4).

##### *Alcool*

Non sono state dimostrate interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche di citalopram con l'alcool. L'associazione tra citalopram e alcool è, tuttavia, sconsigliata.

##### *Medicinali che inducono ipokaliemia/ipomagnesemia*

Si richiede cautela nell'uso concomitante di altri medicinali che inducono ipokaliemia/ipomagnesemia poiché queste condizioni aumentano il rischio di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

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

Gli SSRI possono abbassare la soglia convulsiva. Si consiglia cautela quando si usano in concomitanza con altri medicinali capaci di abbassare la soglia convulsiva (ad es. antidepressivi [SSRI], neurolettici [butirrofenoni, tioxanteni], meflochina, bupropione e tramadolo).

#### **Interazioni farmacocinetiche**

La biotrasformazione di citalopram a demetilcitalopram è mediata da CYP2C19 (circa 38%), CYP3A4 (circa 31%) e CYP2D6 (circa 31%) e dagli isoenzimi del sistema del citocromo P450.

Il fatto che il citalopram sia metabolizzato da più di un CYP implica che l'inibizione della sua biotrasformazione è meno probabile rispetto alla possibilità che l'inibizione di un enzima sia compensata da

un altro. Pertanto in caso di somministrazione concomitante di citalopram con altri farmaci nella pratica clinica ha una probabilità molto bassa di produrre interazioni farmacocinetiche.

#### Cibo

Non è stata segnalata alcuna influenza dell'assunzione di cibo sull'assorbimento né su altre proprietà farmacocinetiche del citalopram.

#### Influenza di altri farmaci sulla farmacocinetica del citalopram

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

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

#### *Cimetidina*

La cimetidina (potente inibitore CYP2D6, 3A4, 1A2) provoca un moderato aumento dei livelli medi 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 concomitante di escitalopram (enantiomero attivo di citalopram) con omeprazolo 30 mg un volta al giorno (un inibitore del CYP2C19) ha prodotto un moderato aumento (circa 50%) della concentrazione plasmatica di escitalopram. Perciò, si deve prestare cautela quando usato in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (ad es. omeprazolo, esomeprazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina). Una riduzione nella dose di escitalopram può essere necessaria sulla base del monitoraggio degli effetti indesiderati durante il trattamento concomitante.

#### *Metoprololo*

Si raccomanda cautela quando il citalopram è somministrato contemporaneamente a 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 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. L'aggiustamento del dosaggio può essere necessario. La co-somministrazione con metoprololo comporta un raddoppiamento dei livelli plasmatici di metoprololo, ma non sono stati osservati aumenti statisticamente significativi del metoprololo sulla pressione sanguigna o sulla frequenza cardiaca.

#### Effetti del citalopram sugli altri medicinali

Uno studio di interazione farmacocinetica/farmacodinamica con la somministrazione concomitante di citalopram e metoprololo (un substrato di CYP2D6) ha mostrato un raddoppio delle concentrazioni di metoprololo, ma nessun aumento statisticamente significativo dell'effetto di metoprololo sulla pressione arteriosa e sul ritmo cardiaco in volontari sani. Si consiglia cautela in caso di uso concomitante di citalopram e metoprololo. Può essere necessario un aggiustamento della dose.

Citalopram e demetilcitalopram sono inibitori trascurabili di CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4, e solo inibitori deboli di CYP1A2, CYP2C19 e CYP2D6 se paragonati ad altri significativi inibitori SSRIs.

#### *Levomepromazina, digossina, carbamazepina*

Non sono stati quindi osservati cambiamenti, se non di lieve entità e clinicamente ininfluenti, quando il citalopram è stato somministrato contemporaneamente a substrati del CYP1A2 (clozapina e teofillina), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramina e mefenitoina), CYP2D6 (sparteina, imipramina, amitriptilina, risperidone) e CYP3A4 (warfarin, carbamazepina (e il suo metabolita carbamazepina eposside) e triazolam).

Non si è riscontrata alcuna interazione farmacocinetica tra citalopram e la levomepromazina o la digossina (il che indica che il citalopram non induce né inibisce la P-glicoproteina).

#### *Desipramina, Imipramina*

Nel corso di uno studio farmacocinetico, non è stato dimostrato nessun effetto né sui livelli di citalopram né su quelli di imipramina, anche se i livelli di desipramina, metabolita principale dell'imipramina, erano aumentati. Quando la desipramina è associata al citalopram, si osserva un aumento della concentrazione plasmatica di desipramina; può essere necessaria una riduzione della dose di desipramina.

#### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

##### **Gravidanza:**

I dati pubblicati su donne in gravidanza (più di 2500 risultati pubblicati), indicano assenza di malformazioni fetali o tossicità neonatale. Tuttavia il citalopram non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario e solo dopo un'attenta valutazione del rischio/beneficio.

I neonati devono essere tenuti sotto osservazione se l'uso materno di citalopram continua nelle ultime fasi della gravidanza, in particolare nel terzo trimestre.

L'interruzione brusca del trattamento deve essere evitata durante la gravidanza.

I neonati possono inoltre manifestare i seguenti sintomi in seguito all'uso materno di SSRI/SNRI negli stadi più avanzati della gravidanza: distress respiratorio, cianosi, apnea, convulsioni, temperatura instabile, difficoltà nella nutrizione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà ad addormentarsi. Tale sintomatologia potrebbe essere dovuta o agli effetti serotoninergici o ai sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicazioni iniziano immediatamente al momento del parto o subito dopo (meno di 24 ore).

I dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, soprattutto nell'ultimo periodo di gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi ogni 1.000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano 1-2 casi di PPHN per 1.000 gravidanze.

##### **Allattamento:**

Il citalopram viene escreto nel latte materno. Si ritiene che il lattante assuma circa il 5% della dose giornaliera materna (in mg/kg). Negli infanti non sono stati osservati effetti, se non minimi. Non sono tuttavia disponibili informazioni sufficienti per poter valutare il rischio per il bambino. Si raccomanda cautela.

##### **Fertilità maschile:**

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

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

Non è stata osservata finora un impatto sulla fertilità umana.

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

Il citalopram esercita un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare autoveicoli e di utilizzare 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

Le reazioni indesiderate osservate con citalopram sono in generale lievi e transitorie. Esse sono più rilevanti durante la prima settimana o le prime due settimane di trattamento e di solito si attenuano in seguito. Le reazioni avverse vengono presentate raggruppate secondo il livello di termine preferito (PT) MedDRA.

Le seguenti reazioni sono risultate dose-dipendenti: aumento della sudorazione, bocca secca, insonnia, sonnolenza, diarrea, nausea e astenia.

La tabella mostra la percentuale di reazioni avverse associate all'uso degli SSRI e/o di citalopram osservate nel  $\geq 1\%$  dei pazienti nell'ambito di studi controllati verso placebo, in doppio cieco o nel periodo post-marketing. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza | Reazione avversa |
|--------------------------------------|-----------|------------------|
|                                      |           |                  |

|   |              |  |
|---|--------------|--|
| Patologie del sistema emolinfopoietico      | Non nota     | Trombocitopenia  |
| Disturbi del sistema immunitario            | Non comune   | Ipersensibilità  |
|   | Molto raro   | Reazione anafilattica  |
| Patologie endocrine                         | Raro         | Ipersecrezione vasopressoria (sindrome Schwartz-Bartter/SIADH)   |
|   | Non nota     | Inappropriata secrezione ADH   |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Comune       | Diminuzione dell'appetito, perdita di peso, aumento dell'appetito  |
|   | Non comune   | Aumento di peso, anoressia   |
|   | Raro         | Iponatriemia   |
|   | Non nota     | Ipokaliemia  |
| Disturbi psichiatrici                       | Molto comune | Agitazione, nervosismo   |
|   | Comune       | Diminuzione della libido, orgasmo anormale (donna), ansia, stato confusionale, apatia, difficoltà di concentrazione, sogni anomali, perdita di memoria |
|   | Non comune   | Aggressività, depersonalizzazione, allucinazioni, mania, euforia, aumento della libido   |
|   | Non nota     | Attacchi di panico, bruxismo, irrequietezza, idea suicida e comportamento suicida <sup>1</sup>   |
| Patologie del sistema nervoso               | Molto comune | Letargia (bisogno di dormire), insonnia, tremore, capogiri, cefalea, sonnolenza  |
|   | Comune       | Parestesia, disturbi del sonno, emicrania, disturbi del gusto, disturbi dell'attenzione  |
|   | Non comune   | Svenimento, crampi, disturbi extrapiramidali, sincope  |
|   | Raro         | Crisi convulsive di tipo "grande male", discinesia, irrequietezza psicomotoria/acatisia (vedere paragrafo 4.4)   |
|   | Non nota     | Sindrome serotoninergica, disturbi nel movimento, convulsioni  |
| Patologie dell'occhio                       | Molto comune | Accomodazione anormale   |
|   | Comune       | Disturbi visivi  |
|   | Non comune   | Midriasi   |
|   |              |  |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto     | Comune       | Tinnito  |
| Patologie cardiache                         | Molto comune | Palpitazioni   |
|   | Comune       | Tachicardia  |
|   | Non comune   | Bradicardia  |
|   | Non nota     | Aritmia ventricolare incluse Torsioni di Punta, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma   |
| Patologie vascolari                         | Comune       | Ipotensione, ipertensione, ipotensione ortostatica   |
|   | Raro         | Emorragia  |
|   |              |  |

|  |              |  |
|--|--------------|--|
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche                        | Comune       | Sbadiglio, rinite, sinusite  |
|  | Non comune   | Tosse  |
|  | Non nota     | Epistassi  |
| Patologie gastrointestinali  | Molto comune | Bocca secca, nausea, costipazione  |
|  | Comune       | Diarrea, vomito, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, aumento della salivazione |
|  | Non nota     | Emorragia gastrointestinale (compresa emorragia rettale)                             |
| Patologie epatobiliari   | Raro         | Epatite  |
|  | Non nota     | Test di funzionalità epatica anormale  |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          | Molto comune | Aumento della sudorazione  |
|  | Comune       | Prurito, eruzione cutanea  |
|  | Non comune   | Orticaria, alopecia, porpora, reazione di fotosensibilità                            |
|  | Molto raro   | Angioedema   |
|  | Non nota     | Ecchimosi  |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        | Comune       | Mialgia, artralgia   |
| Patologie renali e urinarie  | Comune       | Poliuria, disturbo nella minzione  |
|  | Non comune   | Ritenzione urinaria  |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella                    | Comune       | Impotenza, disturbi dell'eiaculazione, mancata eiaculazione, dismenorrea             |
|  | Non comune   | Donna: menorragia  |
|  | Molto raro   | Galattorrea  |
|  | Non nota     | Donna: metrorragia<br>Uomo: priapismo  |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto comune | Astenia  |
|  | Comune       | Affaticamento, piressia  |
|  | Non comune   | Edema, malessere   |

<sup>1</sup> Durante la terapia con citalopram o subito dopo la conclusione del trattamento sono stati segnalati casi di idea e comportamento suicida (vedere paragrafo 4.4).

#### Fratture ossee

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti con 50 anni di età e più anziani, mostrano un aumento del rischio di fratture ossee in pazienti trattati con SSRI e antidepressivi triciclici (TCA). Il meccanismo che porta a tale rischio non è noto.

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Sono stati segnalati durante il periodo post-marketing casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia ventricolare incluse torsione di punta, in particolare in pazienti di sesso femminile, con ipokaliemia, o con pre-esistente prolungamento dell'intervallo QT o di altre patologie cardiache (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 e 5.1)

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

L'interruzione del trattamento con citalopram (soprattutto se brusca) porta in genere a sintomi da astinenza. Gli effetti indesiderati segnalati più comunemente sono stati vertigini, disturbi del sensorio (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi.

Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto che, quando il trattamento con citalopram non è più necessario, l'interruzione venga effettuata tramite la diminuzione graduale della 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 all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

### **4.9. Sovradosaggio**

#### **Tossicità**

I dati clinici completi circa il dosaggio di citalopram sono limitati ed in molti casi riguardano il sovradosaggio concomitante di altri farmaci/alcool. Sono stati segnalati casi di sovradosaggio ad esito fatale in seguito all'assunzione di citalopram da solo; la maggior parte dei casi mortali è stata tuttavia successiva al sovradosaggio di farmaci concomitanti.

#### **Sintomi**

Sono stati riportati i seguenti sintomi in casi di sovradosaggio di citalopram: convulsioni, tachicardia, sonnolenza, prolungamento dell'intervallo QT, coma, vomito, tremori, ipotensione, arresto cardiaco, nausea, sindrome serotoninergica, agitazione, bradicardia, vertigini, blocco di branca, prolungamento dell'intervallo QRS, ipertensione, midriasi, torsione di punta, stupore, sudorazione, cianosi, iperventilazione, e aritmia atriale e ventricolare.

#### **Trattamento**

Non esiste uno specifico antidoto noto per citalopram. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Devono essere presi in considerazione carbone attivo, un lassativo osmotico (come solfato di sodio) e svuotamento dello stomaco. Se lo stato di coscienza è compromesso il paziente deve essere intubato. Il monitoraggio dell'ECG e dei segnali vitali è raccomandato.

Un monitoraggio dell'ECG è consigliabile in caso di sovradosaggio nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia/bradiaritmia, nei pazienti con terapia concomitante con medicinali che prolungano l'intervallo QT o in pazienti con alterato metabolismo, come ad esempio insufficienza epatica.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina

Codice ATC: N06A B04

Il citalopram è un antidepressivo dotato di una potente e selettiva azione inibitoria nei confronti della ricaptazione della 5-idrossitriptamina (5-HT, serotonina).

#### **Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici**

Nelle terapie a lungo termine non si verifica tolleranza all'effetto inibitorio del citalopram sulla ricaptazione della 5-HT.

L'effetto antidepressivo è probabilmente legato all'inibizione specifica della ricaptazione della serotonina all'interno dei neuroni cerebrali.

Il citalopram non possiede quasi nessun effetto sulla ricaptazione della noradrenalina, della dopamina e dell'acido gamma-aminobutirrico. Il citalopram non presenta alcuna affinità, o la mostra solo in minima parte, per i recettori colinergici, istaminergici, e per i vari recettori adrenergici, serotoninergici e dopaminergici.

Il citalopram è un derivato isobenzofuranico biciclico, chimicamente non correlato agli antidepressivi triciclici e tetraciclici o ad altri antidepressivi disponibili. I principali metaboliti del citalopram sono anch'essi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, anche se in misura minore. Non sembra che i metaboliti contribuiscano all'effetto antidepressivo complessivo.

In uno studio in doppio cieco, ECG controllato con placebo in soggetti sani, la variazione dal basale del QTc (correzione Fridericia) è stata del 7,5 (90% CI 5,9-9,1) msec alla dose di 20 mg al giorno e 16,7 (90% CI 15,0-18,4) msec alla dose di 60 mg al giorno (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9).

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Caratteristiche generali del principio attivo

### **Assorbimento**

Il citalopram è assorbito rapidamente in seguito alla somministrazione orale: la massima concentrazione plasmatica è raggiunta in media dopo 4 ore (da 1 a 7). L'assorbimento è indipendente dall'assunzione del cibo. La biodisponibilità dopo somministrazione orale è pari, approssimativamente, all'80%.

### **Distribuzione**

Il volume apparente di distribuzione è di 12-17 l/kg. Il legame con le proteine plasmatiche di citalopram e dei suoi metaboliti è inferiore all'80%.

### **Biotrasformazione**

Il citalopram è metabolizzato a demetilcitalopram, didemetilcitalopram, citalopram-N-ossido e nel derivato deaminato dell'acido propionico. Il derivato dell'acido propionico è inattivo dal punto di vista farmacologico. Demetilcitalopram, didemetilcitalopram e citalopram-N-ossido sono inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, anche se più deboli rispetto al composto primario.

Il principale enzima metabolizzatore è CYP2C19, è possibile che contribuiscano il CYP3A4 e CYP2D6.

### **Eliminazione**

L'emivita plasmatica è approssimativamente di un giorno e mezzo. Dopo la somministrazione sistemica, la *clearance* plasmatica è di circa 0,3-0,4 l/min e dopo la somministrazione orale è di circa 0,4 l/min.

Il citalopram è eliminato principalmente attraverso il fegato (85%), ma anche in parte mediante i reni (15%). Una percentuale variabile dal 12 al 23% della quantità di citalopram somministrata, viene eliminata inalterata con le urine. La *clearance* epatica è approssimativamente pari a 0,3 l/min, mentre quella renale è compresa tra 0,05 e 0,08 l/min.

Le concentrazioni allo stato stazionario vengono raggiunte dopo 1-2 settimane. È stata dimostrata una relazione lineare tra la dose somministrata e il livello plasmatico allo stato stazionario. Ad un dosaggio di 40 mg al giorno, si raggiunge una concentrazione plasmatica media di circa 300 nmol/l. Non vi è ancora chiarezza sulla relazione tra i livelli plasmatici del citalopram e la risposta terapeutica o gli effetti collaterali.

### **Caratteristiche in relazione ai pazienti**

Nei pazienti anziani sono stati riscontrati dei valori più elevati di emivita plasmatica e una *clearance* minore a causa di un ridotto metabolismo.

L'eliminazione del citalopram avviene più lentamente nei pazienti che presentano una riduzione nella funzionalità epatica. Rispetto ai pazienti con una normale funzionalità del fegato, l'emivita plasmatica del citalopram e la concentrazione plasmatica allo stato stazionario risultano approssimativamente raddoppiate.

L'eliminazione del citalopram avviene più lentamente nei pazienti con disturbi della funzionalità renale da lieve a moderata. Sono stati osservati una emivita più lunga e un minore incremento nell'esposizione del citalopram senza alcun effetto rilevante sulla farmacocinetica del citalopram. Non sono disponibili informazioni circa il trattamento dei pazienti con compromissione renale grave (*clearance* della creatinina inferiore a 20 ml/min).

### **Polimorfismo**

I metabolizzatori lenti del CYP2C19 si è osservato abbiano il doppio della concentrazione plasmatica massima di escitalopram rispetto ai metabolizzatori veloci. Non sono state osservate modifiche rilevanti nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 (vedere paragrafo 4.2).

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

I dati preclinici non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale carcinogenico. In seguito a somministrazioni ripetute nei ratti è stata osservata fosfolipidosi in molti organi. L'effetto era reversibile con l'interruzione del trattamento. È stato altresì osservato un accumulo di fosfolipidi nell'ambito di studi a lungo termine condotti sugli animali con numerosi farmaci cationici anfofili. La rilevanza clinica di tali risultati non è chiara.

Studi sulla tossicità riproduttiva nei ratti hanno dimostrato l'esistenza di anomalie scheletriche nella prole, ma non un aumento della frequenza di malformazioni. Tali effetti possono essere correlati sia all'attività farmacologica, sia essere una conseguenza di tossicità nella madre. Studi condotti sul periodo perinatale e post-natale hanno riportato una diminuzione della sopravvivenza nella prole durante il periodo dell'allattamento. Non è noto il rischio potenziale per l'uomo.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

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

Nucleo: Cellulosa microcristallina, Glicerolo 85%, Magnesio stearato, Amido di mais, Lattosio monoidrato, Copovidone, Amido di sodio glicolato (tipo A),  
Rivestimento: Macrogol 6000, Ipromellosa, Talco, titanio diossido (agente colorante E 171).

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna speciale precauzione per la conservazione

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

Le compresse rivestite con film sono confezionate in

- blister di PVDC-PVC/alluminio ed inserite in un astuccio di cartone.
- Flaconi HDPE.

*CITALOPRAM SANDOZ BV 20 mg compresse rivestite con film*

7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 40, 49, 49x1, 50, 50x1, 56, 98, 100, 100x1 e 250 compresse rivestite con film contenute in blister

100, 105 e 250 compresse rivestite con film in flacone HDPE

La confezione da 250 compresse rivestite con film in flacone HDPE è per dosaggi dispensati e ospedali.

*CITALOPRAM SANDOZ BV 40 mg compresse rivestite con film*

7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 49, 49x1, 50, 56, 98, 100 e 100x1 compresse rivestite con film contenute in blister

105 compresse rivestite con film in flacone HDPE

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna precauzione particolare.

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

Sandoz BV – Veluwezoom 22- 1327 AH Almere (Olanda)

Rappresentante per l'Italia: Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

20 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238010  
20 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238022  
20 mg compresse rivestite con film 12 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238034  
20 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238046  
20 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238059  
20 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238061  
20 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238073  
20 mg compresse rivestite con film 40 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238085

20 mg compresse rivestite con film 49 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238097  
20 mg compresse rivestite con film 49X1 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238109  
20 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238111  
20 mg compresse rivestite con film 50x1 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238325  
20 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238123  
20 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238135  
20 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238147  
20 mg compresse rivestite con film 100X1 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238150  
20 mg compresse rivestite con film 250 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238162  
40 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238174  
40 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238186  
40 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238198  
40 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238200  
40 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238212  
40 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238224  
40 mg compresse rivestite con film 40 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238236  
40 mg compresse rivestite con film 49 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238248  
40 mg compresse rivestite con film 49X1 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238251  
40 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238263  
40 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238275  
40 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238287  
40 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238299  
40 mg compresse rivestite con film 100X1 compresse in blister PVDC-PVC/AL - AIC N. 038238301  
20 mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE - AIC N. 038238337  
20 mg compresse rivestite con film 105 compresse in flacone HDPE - AIC N. 038238349  
20 mg compresse rivestite con film 250 compresse in flacone HDPE - AIC N. 038238313  
40 mg compresse rivestite con film 105 compresse in flacone HDPE - AIC N. 038238352

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

7 agosto 2008

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