

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

FRIMAIND 20 mg compresse rivestite con film  
FRIMAIND 40 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

*FRIMAIND 20 mg compresse rivestite con film rivestite*

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: citalopram bromidrato mg 24,98 (pari a citalopram 20,00 mg)

Eccipienti con effetti noti: lattosio

*FRIMAIND 40 mg compresse rivestite con film rivestite*

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: citalopram bromidrato mg 49,96 (pari a citalopram 40,00 mg).

Eccipienti con effetti noti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento. Quando si interrompe il trattamento con FRIMAIND la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno 1-2 settimane per ridurre il rischio di reazione da sospensione (vedere sezione 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego" e sezione 4.8 "Effetti indesiderati").

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

#### **Depressione**

##### Adulti

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

Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 40 mg al giorno.

L'effetto antidepressivo si manifesta generalmente in 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 antidepressivi è sintomatico, esso deve essere continuato per un appropriato periodo di tempo, in genere 4-6 mesi nelle malattie maniaco-depressive.

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

## **Disturbi di panico**

### Adulti

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

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

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

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

### **Pazienti Anziani (> 65 anni di età)**

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

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

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

### **Ridotta funzionalità epatica**

Per i pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, la dose iniziale raccomandata per le prime due settimane di trattamento è di 10 mg al giorno. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 20mg al giorno.

Si consiglia cautela e un'attenzione maggiore nella titolazione posologica in pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta (vedere paragrafo 5.2).

### **Insufficienza renale**

In questi pazienti è consigliabile attenersi al dosaggio minimo consigliato.

### **Metabolizzatori lenti del CYP2C19**

Per i pazienti noti per essere metabolizzatori lenti in merito al CYP2C19 è raccomandata una dose iniziale di 10mg al giorno durante le prime due settimane di trattamento. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno (vedere paragrafo 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

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

Età inferiore ai 18 anni.

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

È controindicata la somministrazione di Citalopram con medicinali noti per causare un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

### **I-MAO**

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 le 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/giorno.

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 foglietto illustrativo del RIMA.

Gli I-MAO non devono essere somministrati prima di 7 giorni dopo la sospensione del citalopram (vedere sezione 4.5).

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

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

#### **4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego**

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).

##### 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.

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

##### Popolazione pediatrica

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 di partenza più bassa per ridurre la probabilità di effetti ansiogeni paradossi (vedere sezione 4.2).

##### Iponatremia

L'iponatremia, probabilmente dovuta ad un'inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) è stata riportata come rara reazione avversa, con l'uso degli SSRI e generalmente è reversibile dopo l'interruzione della terapia.

I pazienti anziani di sesso femminile sembrano essere esposti ad un 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 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, comportamenti 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 fermi. 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 o degli ipoglicemizzanti orali.

#### Sindrome serotoninergica

Citalopram non deve essere usato in associazione con prodotti medicinali con effetto serotoninergico come sumatriptan o altri triptani, tramadolo, ossitriptano, triptofano e medicinali contenenti buprenorfina. In rari casi la sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5), è stata riportata in pazienti che assumevano SSRI in concomitanza con medicinali serotoninergici.

Una combinazione di sintomi come agitazione, tremore, mioclono, ipertermia, alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali può indicare lo sviluppo di questa condizione.

In questo caso il trattamento con SSRI e medicinali serotoninergici deve essere interrotto immediatamente ed istituito un trattamento sintomatico.

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con medicinali contenenti buprenorfina, 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 sezione 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 sezione 4.5).

### Terapia elettroconvulsivante (ECT)

L'esperienza clinica relativa alla somministrazione contemporanea di ECT e citalopram 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 sezione 4.5).

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

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

Alla sospensione del trattamento, in particolar modo se improvvisa, è comune l'insorgenza di sintomi da sospensione (vedere sezione 4.8). In uno studio clinico sulla prevenzione delle ricorrenze, si sono manifestati eventi avversi nel 40% dei pazienti dopo l'interruzione del trattamento, 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 (compresa insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremori, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente tali sintomi sono da lievi a moderati; tuttavia, in alcuni pazienti essi possono essere di grave intensità. Essi compaiono solitamente entro i primi giorni dalla sospensione del trattamento; sono stati tuttavia riferiti casi molto rari di sintomi da astinenza in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose. In generale tali sintomi sono autolimitanti e si risolvono solitamente entro 2 settimane, sebbene in alcuni pazienti essi possano prolungarsi (2-3 mesi o più). Qualora si debba sospendere il trattamento si consiglia pertanto di ridurre gradualmente il dosaggio di citalopram in un periodo di varie settimane o mesi, conformemente alle necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento", sezione 4.2).

### Psicosi

Il trattamento di pazienti psicotici con episodi depressivi può far 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 ipopotassiemia o con un preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.5, 4.8, 4.9, 5.1).

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

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

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

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

Può essere consigliabile il monitoraggio dell'ECG in caso di sovradosaggio o in condizioni di metabolismo alterato con livelli di picco aumentati, es. disfunzione epatica.

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 prodotto medicinale.

### Glaucoma ad angolo chiuso

Gli SSRI, incluso citalopram, possono avere un effetto sulla dimensione della pupilla inducendo midriasi. Questo effetto midriatico può potenzialmente ridurre l'angolo visivo determinando un aumento della pressione oculare e glaucoma ad angolo chiuso, specialmente in pazienti predisposti. Il citalopram deve essere perciò utilizzato con cautela in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o con storia di glaucoma.

### **Eccipienti con effetti noti**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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

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

### **Interazioni farmacodinamiche**

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

### Interazioni controindicate

#### MAO- inibitori

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

Sono stati riferiti casi di reazioni gravi, e talvolta fatali, in pazienti sottoposti ad un trattamento con SSRI associato ad un inibitore delle monoammino ossidasi (MAO), compresi la selegilina, un IMAO selettivo, e la linezolid, un IMAO reversibile (non selettivo) e 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 a quelle della sindrome serotoninergica. I sintomi della sindrome serotoninergica includono: ipertermia,

rigidità, mioclono, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili e rapide fluttuazioni dei segni vitali, confusione, irritabilità e agitazione. Se tale condizione progredisce senza alcun intervento, può risultare fatale in seguito a rabdomiolisi, ipertermia centrale con insufficienza acuta multiorgano, delirio e coma (vedere il paragrafo 4.3 “Controindicazioni”).

Sintomi di un’interazione tra farmaco e MAOI includono: agitazione, tremore, mioclono e ipertermia.

#### Pimozide

L’uso concomitante di citalopram e pimozide è controindicato (vedere paragrafo 4.3 “Controindicazioni”). La concomitante somministrazione di una dose singola di 2 mg di pimozide a volontari sani, che sono stati trattati con citalopram 40 mg/die per 11 giorni, ha causato solo un minore aumento nell’AUC e  $C_{max}$  di pimozide approssimativamente del 10%, non statisticamente significativo. Nonostante il minore aumento dei livelli di pimozide nel plasma, l’intervallo QTc 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). Poiché questa interazione era già stata osservata dopo somministrazione di una dose singola di pimozide, il concomitante trattamento con citalopram è controindicato.

#### Prolungamento dell’intervallo QT

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

#### Associazioni che richiedono precauzioni d’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

##### Litio e Triptofano

Non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche tra il litio e il citalopram; 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.

#### Sumatriptan

L’effetto serotoninergico del sumatriptan può essere potenziato dalla co-somministrazione di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e medicinali serotoninergici (es tramadolo, sumatriptan); 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 il paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

#### Medicinali contenenti Buprenorfina

FRIMAIND deve essere usato con cautela se somministrato insieme a medicinali contenenti buprenorfina in quanto aumenta il rischio di sindrome serotoninergica, un'afezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).

#### Erba di San Giovanni

Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti durante la somministrazione contemporanea di citalopram e preparati erboristici contenenti iperico (*Hypericum perforatum*) (vedere il paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). Le interazioni farmacocinetiche non sono state investigate.

#### Emorragia

È necessaria particolare cautela per quei pazienti che vengono 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 farmaci (per esempio antipsicotici atipici, fenotiazine, antidepressivi triciclici) che possono aumentare il rischio di emorragie (vedere il paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

#### 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 sezione 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.

#### 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 farmaci che inducono ipokalemia/ipomagnesemia, poiché essi, come il citalopram, prolungano potenzialmente l'intervallo QT.

#### Prodotti medicinali che abbassano la soglia convulsiva

Gli SSRI possono abbassare la soglia convulsiva. Si raccomanda cautela quando si usano concomitantemente medicinali capaci di abbassare la soglia convulsiva, ad esempio antidepressivi (SSRI, triciclici) neurolettici (fenotiazine, tioxanteni e butirrofenoni), meflochina, bupropione e tramadolo.

#### 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 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 prodotti 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 prodotto un moderato aumento (circa 50%) nelle concentrazioni plasmatiche di escitalopram.

Occorre quindi usare cautela quando è utilizzato in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (ad esempio, omeprazolo, esomeprazolo, fluconazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) o cimetidina. Una riduzione della dose di citalopram può essere necessaria sulla base del monitoraggio degli effetti collaterali durante il trattamento concomitante (vedere paragrafo 4.4).

### Metoprololo

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 quest'ultimo. 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, 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 levopromazina, o la digossina (che indicano che il citalopram né induce né inibisce la glicoproteina P).

### Desipramina, imipramina

In uno studio farmacocinetico non sono stati dimostrati effetti sui livelli di citalopram o imipramina, sebbene il livello di desipramina, il metabolita primario dell'imipramina, risulti aumentato. Quando la desipramina è combinata con il

citalopram è stato osservato un aumento della concentrazione plasmatica della desipramina. Una riduzione della dose di desipramina può essere necessaria.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Un gran numero di dati pubblicati relativi a donne in gravidanza (più di 2500 risultati pubblicati), non indicano alcuna tossicità malformativa feto/neonatale. Comunque il citalopram non deve essere utilizzato in gravidanza a meno di chiara necessità e solo dopo un'attenta considerazione 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, iperriflessia, tremori, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto cronico, sonnolenza e difficoltà a dormire. Questi sintomi possono essere dovuti agli effetti serotonergici 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. In 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 ricevano circa il 5% relativo alla dose giornaliera assunta dalla madre (in mg/kg). 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 sezione 5.3).

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

Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

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

FRIMAIND può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Citalopram ha una minore o moderata influenza sulla capacità di guidare 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**

Gli effetti indesiderati osservati con il citalopram sono in generale, di lieve entità e di tipo transitorio. Essi si manifestano soprattutto nella prima o seconda settimana di terapia, per poi attenuarsi successivamente. Le reazioni avverse sono presenti nella classificazione MedDRA Per le seguenti reazioni è stata

riscontrata una correlazione dose-risposta: aumentata sudorazione, bocca secca, insonnia, sonnolenza, diarrea, nausea e affaticamento.

La tabella seguente mostra la percentuale di reazioni avverse associate con gli SSRI e/o col citalopram e manifestatesi 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 (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $\leq 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10000$  a  $\leq 1/1000$ ), molto raro ( $\leq 1/10,000$ ), non noto (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili).

<b>Classificazione per organi e sistemi (MedDRA)</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa (Preferred Term Level)</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	Inappropriata secrezione dell'ormone ADH
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Comune	Diminuzione dell'appetito, diminuzione del peso
	Non comune	Aumento dell'appetito, aumento del peso
	Raro	Iponatremia
	Non nota	Ipokalemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Comune	Agitazione, libido diminuita, ansia, nervosismo, stato confusionale, orgasmo anormale (donne), disturbi dell'attività onirica
	Non comune	Aggressività, depersonalizzazione, allucinazione, mania
	Non nota	Attacchi di panico, bruxismo, irrequietezza, ideazione suicidaria, comportamento suicidario <sup>2</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Molto Comune	Sonnolenza, insonnia, mal di testa
	Comune	Tremore, parestesia,

		vertigini, disturbi dell'attenzione
	Non comune	Sincope
	Raro	Convulsioni grande male, discinesia, alterazioni del gusto
	Non nota	Convulsioni, sindrome serotoninergica, disturbi extrapiramidali, acatisia, disturbi del movimento
<b>Patologie dell'occhio</b>	Non comune	Midriasi
	Non nota	Disturbi visivi
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Comune	Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>	Non comune	Bradycardia, Tachicardia
	Non nota	Aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta, Prolungamento dell'Intervallo QT <sup>1</sup>
<b>Patologie vascolari</b>	Raro	Emorragia
	Non nota	Ipotensione ortostatica
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Comune	Sbadiglio
	Non nota	Epistassi
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Molto comune	Secchezza della mucosa orale, nausea
	Comune	Diarrea, vomito, stitichezza
	Non nota	Emorragia gastrointestinale (inclusa emorragia rettale)
<b>Patologie epatobiliari</b>	Raro	Epatite
	Non nota	Test anormali della funzionalità epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Molto comune	Sudorazione aumentata.
	Comune	Prurito
	Non comune	Orticaria, alopecia, rash, 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 urinaria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Comune	Impotenza, disturbi di eiaculazione mancata eiaculazione
	Non comune	Femmine: menorragia
	Non nota	Femmine: metrorragia, Emorragia postpartum <sup>3</sup> . Maschi: priapismo, galattorrea
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Comune	Affaticamento
	Non comune	Edema
	Raro	Piressia

Numero di pazienti: Citalopram/placebo = 1346/545

<sup>1</sup> 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).

<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 sezione 4.4).

<sup>3</sup> L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### Frattura delle ossa

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti con oltre 50 anni di età, hanno evidenziato un aumento del rischio di fratture nei pazienti trattati con SSRI. Il meccanismo principale è sconosciuto.

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmia ventricolare, inclusa la torsione di punta, sono stati riscontrati durante il periodo di studi post-marketing, in maniera predominante in pazienti di sesso femminile, con ipokalemia, o con prolungamento dell'intervallo QT pre-esistente o altre malattie cardiache (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5, 4.9, e 5.1).

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

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

Gli effetti indesiderati riportati 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, se non è più richiesto il trattamento con citalopram, sia messa in atto un'interruzione graduale, condotta tramite un decremento 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### 4.9 Sovradosaggio

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

#### Tossicità

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

#### Sintomi

Nei casi di sovradosaggio sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati: 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 atrioventricolare. La rhabdomiolisi è rara.

#### Trattamento

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

Il monitoraggio con ECG è consigliato in caso di sovradosaggio in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia/bradiaritmia, in pazienti che fanno uso concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QT, o in pazienti con alterato metabolismo, come l'insufficienza epatica.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi, Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), codice ATC: N06AB04.

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

*Categoria farmacoterapeutica:* Antidepressivi; inibitori selettivi della serotonina - ricaptazione

#### **Codice ATC: N06AB04**

Citalopram è un derivato biciclico ftalenico con effetto antidepressivo.

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

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

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

antiistaminergiche o anti-colinergiche e non inibiscono le MAO (monoaminossidasi).

Citalopram non si lega ai recettori delle benzodiazepine, del GABA o degli oppioidi. Dopo trattamento prolungato, l'efficacia inibitoria sull'uptake della 5-HT è invariata; inoltre, citalopram non induce variazioni nella densità dei neurorecettori come accade con la maggior parte degli antidepressivi triciclici e con i più recenti antidepressivi atipici.

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

Citalopram è quindi 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 si riscontrano nella milza, nel cuore e nel cervello.

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

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

### Biotrasformazione

Citalopram è metabolizzato a demetilcitalopram, didemetilcitalopram, citalopram N-ossido e, per deaminazione, a un derivato deaminato dell'acido propionico.

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

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

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

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

### Eliminazione

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

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

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

### Linearità

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

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

#### Anziani

Nei pazienti anziani, in seguito alla riduzione della velocità di metabolizzazione, la emi-vita 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 emi-vita 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 nell'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 carcinogenico.

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**

Amido di mais, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone vinilacetato, glicerina, croscarmellosa sodica, magnesio stearato. Film di rivestimento: titanio diossido, idrossipropilmetilcellulosa, polietilenglicole 400.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **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 in blister PVC/alluminio bianco opaco

FRIMAIND 20 mg compresse rivestite con film, 28 compresse

FRIMAIND 40 mg compresse rivestite con film, 14 compresse

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

So.Se.PHARM S.r.l.

Via dei Castelli Romani 22

00071 Pomezia (RM)

Italia

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

FRIMAIND 20 mg compresse rivestite con film, AIC n.: 036143016

FRIMAIND 40 mg compresse rivestite con film, AIC n.: 036143028

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

Data di prima autorizzazione: Dicembre 2004

Data di rinnovo: Agosto 2010

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FRIMAIND 40 mg/ml gocce orali, soluzione

### 2. Composizione qualitativa e quantitativa

Gocce orali 40 mg/ml, soluzione

Un ml (= 20 gocce) di soluzione contiene:

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

**Eccipienti:** metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, etanolo 96 per cento.

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 FRIMAIND la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno 1-2 settimane per ridurre il rischio di reazione da sospensione (vedere sezione 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego" e sezione 4.8 "effetti indesiderati").

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

#### Depressione

##### Adulti

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

#### 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 di 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.

#### **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 e un'attenzione maggiore nella titolazione posologica in pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta (vedere paragrafo 5.2).

#### Insufficienza renale

In questi pazienti è consigliabile attenersi al dosaggio minimo consigliato.

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

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

#### Modo di somministrazione

Le gocce possono essere miscelate con acqua, succo d'arancia o succo di mela. Citalopram gocce orali, soluzione ha una biodisponibilità più alta rispetto alle compresse approssimativamente del 25%. Di conseguenza, le corrispondenze tra le dosi delle compresse e quelle delle gocce sono le seguenti:

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

#### **4.3 Controindicazioni**

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

Età inferiore ai 18 anni.

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

È controindicata la somministrazione di Citalopram con medicinali noti per causare un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

## I-MAO

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 le 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/giorno.

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 foglietto illustrativo del RIMA.

Gli I-MAO non devono essere somministrati prima di 7 giorni dopo la sospensione del citalopram (vedere sezione 4.5).

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

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

### **4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego**

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).

#### 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.

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

#### Popolazione pediatrica

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 di partenza più bassa per ridurre la probabilità di effetti ansiogeni paradossi (vedere sezione 4.2).

#### Iponatremia

L'iponatremia, probabilmente dovuta ad un'inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) è stata riportata come rara reazione avversa, con l'uso degli SSRI e generalmente è reversibile dopo l'interruzione della terapia.

I pazienti anziani di sesso femminile sembrano essere esposti ad un 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 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, comportamenti 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 fermi. 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 o degli ipoglicemizzanti orali.

### Sindrome serotoninergica

Citalopram non deve essere usato in associazione con prodotti medicinali con effetto serotoninergico come sumatriptan o altri triptani, tramadolo, ossitriptano, triptofano e medicinali contenenti buprenorfina.

In rari casi la sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5), è stata riportata in pazienti che assumevano SSRI in concomitanza con medicinali serotoninergici.

Una combinazione di sintomi come agitazione, tremore, mioclono, ipertermia, alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali può indicare lo sviluppo di questa condizione.

In questo caso il trattamento con SSRI e medicinali serotoninergici deve essere interrotto immediatamente ed istituito un trattamento sintomatico.

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con medicinali contenenti buprenorfina, 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 sezione 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 sezione 4.5).

### Terapia elettroconvulsivante (ECT).

L'esperienza clinica relativa alla somministrazione contemporanea di ECT e citalopram 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 sezione 4.5).

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

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

Alla sospensione del trattamento in particolar modo se improvvisa, è comune l'insorgenza di sintomi da sospensione (vedere sezione 4.8). In uno studio clinico sulla prevenzione delle ricorrenze, si sono manifestati eventi avversi nel 40% dei pazienti dopo l'interruzione del trattamento, 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 (compresa insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremori, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea,

palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente tali sintomi sono da lievi a moderati; tuttavia, in alcuni pazienti essi possono essere di grave intensità. Essi compaiono solitamente entro i primi giorni dalla sospensione del trattamento; sono stati tuttavia riferiti casi molto rari di sintomi da astinenza in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose. In generale tali sintomi sono autolimitanti e si risolvono solitamente entro 2 settimane, sebbene in alcuni pazienti essi possano prolungarsi (2-3 mesi o più). Qualora si debba sospendere il trattamento si consiglia pertanto di ridurre gradualmente il dosaggio di citalopram in un periodo di varie settimane o mesi, conformemente alle necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento", sezione 4.2).

### Psicosi

Il trattamento di pazienti psicotici con episodi depressivi può far 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 ipopotassiemia o con un preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.5, 4.8, 4.9, 5.1).

Si consiglia cautela con i pazienti affetti da significativa bradicardia, in pazienti con recente infarto acuto del miocardio o con insufficienza cardiaca non compensata. Squilibri elettrolitici come ipopotassiemia e ipomagnesemia aumentano il rischio di aritmie maligne e devono essere corretti prima di iniziare il trattamento con citalopram.

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

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

Può essere consigliabile il monitoraggio dell'ECG in caso di sovradosaggio o in condizioni di metabolismo alterato con livelli di picco aumentati, es. disfunzione epatica.

### Glaucoma ad angolo chiuso

Gli SSRI, incluso citalopram, possono avere un effetto sulla dimensione della pupilla inducendo midriasi. Questo effetto midriatico può potenzialmente ridurre l'angolo visivo determinando un aumento della pressione oculare e glaucoma ad angolo chiuso, specialmente in pazienti predisposti. Il citalopram deve essere perciò utilizzato con cautela in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o con storia di glaucoma.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

FRIMAIND gocce orali, soluzione contiene etanolo (alcol etilico) e paraidrossibenzoati

- Questo medicinale contiene 74 mg di alcol (etanolo) in ogni ml che è equivalente a 74 mg/ml (7,4% w/v). La quantità in 1 ml di questo medicinale è equivalente a meno di 2 ml di birra o 1 ml di vino.

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

- Questo medicinale contiene metil-paraidrossibenzoato e propil-paraidrossibenzoato: può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

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

### **Interazioni farmacodinamiche**

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



## Interazioni controindicate

### MAO- inibitori

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

Sono stati riferiti casi di reazioni gravi, e talvolta fatali, in pazienti sottoposti ad un trattamento con SSRI associato ad un inibitore delle monoammino ossidasi (MAO), compresi la selegilina, un IMAO selettivo, e la linezolid, un IMAO reversibile (non selettivo) e 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 a quelle della sindrome serotoninergica. I sintomi della sindrome serotoninergica includono: ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili e rapide fluttuazioni dei segni vitali, confusione, irritabilità e agitazione. Se tale condizione progredisce senza alcun intervento, può risultare fatale in seguito a rabdomiolisi, ipertermia centrale con insufficienza acuta multi-organo, delirio e coma (vedere il paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Sintomi di un'interazione tra farmaco e MAOI includono: agitazione, tremore, mioclono e ipertermia

### 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 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. Nonostante il minore aumento dei livelli di pimozide nel plasma, l'intervallo QTc 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). Poiché questa interazione era già stata osservata dopo somministrazione di una dose singola di pimozide, il concomitante trattamento con citalopram è controindicato.

### Prolungamento dell'intervallo QT

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

### Interazioni che richiedono precauzioni d'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

Litio e Triptofano

Non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche tra il litio e il citalopram; 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.

### Sumatriptan

L'effetto serotoninergico del sumatriptan può essere potenziato dalla co-somministrazione di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e medicinali serotoninergici (es tramadolo, sumatriptan); 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 il paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

### Medicinali contenenti Buprenorfina

FRIMAIND deve essere usato con cautela se somministrato insieme a medicinali contenenti buprenorfina in quanto aumenta il rischio di sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).

### Erba di San Giovanni

Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti durante la somministrazione contemporanea di citalopram e preparati erboristici contenenti iperico (*Hypericum perforatum*) (vedere il paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). Le interazioni farmacocinetiche non sono state investigate.

### Emorragia

È necessaria particolare cautela per quei pazienti che vengono 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 farmaci (per esempio antipsicotici atipici, fenotiazine, antidepressivi triciclici) che possono aumentare il rischio di emorragie (vedere il paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

### 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 sezione 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.

### 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 farmaci che inducono ipokalemia/ipomagnesemia, poiché essi, come il citalopram, prolungano potenzialmente l'intervallo QT.

### Prodotti medicinali che abbassano la soglia convulsiva

Gli SSRI possono abbassare la soglia convulsiva. Si raccomanda cautela quando si usano concomitantemente medicinali capaci di abbassare la soglia convulsiva antidepressivi (SSRI, triciclici) neurolettici (fenotiazine, tioxanteni e butirrofenoni), meflochina, bupropione e tramadolo).

### 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 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 prodotti 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 prodotto un moderato aumento (circa 50%) nelle concentrazioni plasmatiche di escitalopram.

Occorre quindi usare cautela quando è utilizzato in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (ad esempio, omeprazolo, esomeprazolo, fluconazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) o cimetidina. Una riduzione della dose di citalopram può essere necessaria sulla base del monitoraggio degli effetti collaterali durante il trattamento concomitante (vedere paragrafo 4.4).

### Metoprololo

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 quest'ultimo) 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, 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 levopromazina, o la digossina (che indicano che il citalopram né induce né inibisce la glicoproteina P).

#### Desipramina, imipramina

In uno studio farmacocinetico non sono stati dimostrati effetti sui livelli di citalopram o imipramina, sebbene il livello di desipramina, il metabolita primario dell'imipramina, risulti aumentato. Quando la desipramina è combinata con il citalopram è stato osservato un aumento della concentrazione plasmatica della desipramina. Una riduzione della dose di desipramina può essere necessaria.

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Un gran numero di dati pubblicati relativi a donne in gravidanza (più di 2500 risultati pubblicati), non indicano tossicità malformativa feto/neonatale. Comunque il citalopram non deve essere utilizzato in gravidanza a meno di chiara necessità e solo dopo un'attenta considerazione 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, iperriflessia, tremori, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto cronico, sonnolenza e difficoltà a dormire. Questi sintomi possono essere dovuti agli effetti serotonergici 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. In 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 ricevano circa il 5% relativo alla dose giornaliera assunta dalla madre (in mg/kg). 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 sezione 5.3).

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

Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

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

FRIMAIND può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Citalopram ha una minore o moderata influenza sulla capacità di guidare 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

Gli effetti indesiderati osservati con il citalopram sono in generale, di lieve entità e di tipo transitorio. Essi si manifestano soprattutto nella prima o seconda settimana di terapia, per poi attenuarsi successivamente. Le reazioni avverse sono presenti nella classificazione MedDRA.

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

La tabella seguente mostra la percentuale di reazioni avverse associate con gli SSRI e/o col citalopram e manifestatesi 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $\leq 1/1000$ ), molto raro ( $\leq 1/10,000$ ), non noto (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili).

<b>Classificazione per organi e sistemi (MedDRA)</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa (Preferred Term Level)</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	Inappropriata secrezione dell'ormone ADH
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Comune	Diminuzione dell'appetito, diminuzione del peso
	Non comune	Aumento dell'appetito, aumento del peso
	Raro	Iponatremia
	Non nota	Ipokalemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Comune	Agitazione, libido diminuita, ansia, nervosismo, stato confusionale, orgasmo anormale (donne), disturbi dell'attività onirica
	Non comune	Aggressività,



		depersonalizzazione, allucinazione, mania
	Non nota	Attacchi di panico, bruxismo, irrequietezza, ideazione suicidaria, comportamento suicidario <sup>2</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Molto Comune	Sonnolenza, insonnia, mal di testa
	Comune	Tremore, parestesia, vertigini, disturbi dell'attenzione
	Non comune	Sincope
	Raro	Convulsioni, grande male, discinesia, alterazioni del gusto
	Non nota	Convulsioni, sindrome serotoninergica, disturbi extrapiramidali, acatisia, disturbi del movimento
<b>Patologie dell'occhio</b>	Non comune	Midriasi
	Non nota	Disturbi visivi
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Comune	Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>	Non comune	Bradycardia, Tachycardia
	Non nota	Aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta, Prolungamento dell'Intervallo QT <sup>1</sup>
<b>Patologie vascolari</b>	Raro	Emorragia
	Non nota	Ipotensione ortostatica
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Comune	Sbadiglio
	Non nota	Epistassi
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Molto comune	Secchezza della mucosa orale, nausea
	Comune	Diarrea, vomito, stitichezza
	Non nota	Emorragia gastrointestinale (inclusa

		emorragia rettale)
<b>Patologie epatobiliari</b>	Raro	Epatite
	Non nota	Test anormali della funzionalità epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Molto comune	Sudorazione aumentata.
	Comune	Prurito
	Non comune	Orticaria, alopecia, rash, 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 urinaria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Comune	Impotenza, disturbi di eiaculazione mancata eiaculazione
	Non comune	Femmine: menorragia
	Non nota	Femmine: metrorragia Emorragia postpartum <sup>3</sup>  Maschi: priapismo, galattorrea
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Comune	Affaticamento
	Non comune	Edema
	Raro	Piressia

Numero di pazienti: Citalopram/placebo = 1346/545

<sup>1</sup> 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).

<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 sezione 4.4).

<sup>3</sup> L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### Fratture delle ossa

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti con oltre 50 anni di età, hanno evidenziato un aumento del rischio di fratture nei pazienti trattati con SSRI. Il meccanismo principale è sconosciuto.

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmia ventricolare, inclusa la torsione di punta, sono stati riscontrati durante il periodo di studi post-marketing, in maniera predominante in pazienti di sesso femminile, con ipokalemia, o con prolungamento dell'intervallo QT pre-esistente o altre malattie cardiache (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5, 4.9, e 5.1).

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

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

Gli effetti indesiderati riportati 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, cefalea.

Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto che, se non è più richiesto il trattamento con citalopram, sia messa in atto un'interruzione graduale, condotta tramite un decremento 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

#### Tossicità

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

#### Sintomi

Nei casi di sovradosaggio sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati: 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 atrioventricolare. La rhabdomiolisi è rara.

#### Trattamento

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

Il monitoraggio con ECG è consigliato in caso di sovradosaggio in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia/bradiaritmia, in pazienti che fanno uso concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QT, o in pazienti con alterato metabolismo, come l'insufficienza epatica.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi; inibitori selettivi della serotonina-ricaptazione

Codice ATC: N06AB04

Citalopram è un nuovo derivato biciclico ftalenico con effetto antidepressivo.

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

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

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

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 alfa adrenorecettori, con conseguente mancata insorgenza degli effetti collaterali legati alla inibizione di questi recettori: secchezza delle fauci, sedazione, ipotensione ortostatica, presenti dopo trattamento con molti farmaci antidepressivi.

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

In uno studio in doppio cieco sull'ECG, controllato con placebo in volontari sani, la modifica dal basale nel QTc (correzione di Fridericia) è stata di 7,5 msec (90% CI 5,9-9,1) alla dose di 20 mg/die e di 16,7 msec (90% CI 15,0-18,4) alla dose di 60 mg/die (vedere 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 sono secreti nel latte materno.

#### Biotrasformazione

Citalopram è metabolizzato a demetilcitalopram, didemetilcitalopram, citalopram N-ossido e, per deaminazione, a un derivato deaminato dell'acido propionico. Mentre il derivato dell'acido propionico è inattivo, demetilcitalopram,

didemetilcitalopram e citalopram N-ossido, sono pure inibitori selettivi dell'uptake della serotonina, sebbene più deboli del composto di origine.

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

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

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

#### Eliminazione

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

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

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

#### Linearità

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

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

#### 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 emi-vita 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**



Metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, etanolo 96 per cento, metilcellulosa, acqua depurata.

## **6.2 Incompatibilità**

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

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 4 mesi ed il prodotto eccedente deve essere eliminato.

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

Conservare il medicinale a temperatura inferiore ai 25°C e nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

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

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

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

So.Se.PHARM S.r.l.

Via dei Castelli Romani 22

00071 Pomezia (RM)

Italia

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

FRIMAIND 40 mg/ml gocce orali, soluzione - flacone 15 ml: AIC n.: 036143055

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

Data di prima autorizzazione: Dicembre 2004

Data di rinnovo: Agosto 2010

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