

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

- 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**
VERISAN 20 mg compresse rivestite con film
VERISAN 40 mg compresse rivestite con film

- 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

VERISAN 20 mg compresse rivestite con film

Principio attivo:

citalopram bromidrato 25,00 mg pari a citalopram 20 mg

Eccipienti:

lattosio monoidrato

VERISAN 40 mg compresse rivestite con film

Principio attivo:

citalopram bromidrato 50,00 mg pari a citalopram 40 mg

Eccipienti:

lattosio monoidrato

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

- 3. FORMA FARMACEUTICA**
Compresse rivestite con film.

- 4. INFORMAZIONI CLINICHE**

- 4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

- 4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Depressione

Adulti:

Citalopram deve essere somministrato come singola dose orale giornaliera da 20 mg. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 40 mg al giorno.

Solo se necessario, la dose potrà essere ulteriormente aumentata fino a 60 mg/die (dose massima).

L'effetto antidepressivo si manifesta in genere entro 2-4 settimane dall'inizio della terapia; è opportuno che il paziente venga seguito dal medico fino a remissione dello stato depressivo.

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

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

Disturbi di panico

Adulti:

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

La massima efficacia viene raggiunta dopo circa 3 mesi di trattamento. Nei disturbi con crisi di panico il trattamento è a lungo termine. Il mantenimento della risposta clinica è stato dimostrato durante il trattamento prolungato (1 anno). In caso di insonnia o di forte irrequietezza si raccomanda un trattamento addizionale con sedativi in fase acuta.

Ridotta funzionalità epatica

Per i pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, la dose iniziale raccomandata per le prime due settimane di trattamento è di 10 mg al giorno. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno. Si consiglia cautela ed una attenzione maggiore nella titolazione posologica in pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale:

In questi pazienti è consigliabile attenersi al dosaggio minimo consigliato.

Pazienti anziani (> 65 anni di età)

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

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

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

Metabolizzatori lenti del CYP2C19

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

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

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento.

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

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

La somministrazione contemporanea di SSRI e MAO-inibitori può causare gravi reazioni avverse a volte letali.

Pertanto citalopram non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con MAO-inibitori e comunque non prima di 14 giorni dopo la loro sospensione. Un trattamento a

base di MAO-inibitori può essere iniziato 7 giorni dopo la sospensione del citalopram (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego” e paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione”).

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

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

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La somministrazione contemporanea di citalopram e MAO-inibitori può causare crisi ipertensive. Pertanto citalopram non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con MAO-inibitori e comunque non prima di almeno 14 giorni dopo la loro sospensione. Un trattamento a base di MAO-inibitori può essere iniziato 7 giorni dopo la sospensione del citalopram (vedere paragrafo 4.3 “Controindicazioni” e paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione”).

Qualora il paziente entrasse in una fase maniacale, il trattamento deve essere sospeso e si deve istituire un trattamento appropriato con neurolettici.

Alcuni pazienti con disturbi d'ansia con crisi di panico possono riferire un'accentuazione dei sintomi d'ansia all'inizio della terapia con antidepressivi. Tale aumento paradossale dei sintomi d'ansia è più marcato durante i primi giorni di terapia e scompare con il proseguire del trattamento (in genere entro due settimane).

E' stata segnalata iponatriemia, probabilmente dovuta ad una secrezione inappropriata di ormone antidiuretico, come reazione avversa rara all'uso di SSRI.

Sembra che le donne anziane costituiscano un gruppo particolarmente a rischio.

È stata raramente segnalata una “sindrome serotoninica” nei pazienti in trattamento con SSRI. La comparsa di una serie di sintomi, tra cui agitazione, confusione, tremore, mioclonie ed ipertermia, possono costituire i prodromi della sindrome.

Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti durante l'uso contemporaneo di inibitori della ricaptazione della serotonina (SRI) nefazodone, trazodone, triptani e preparazioni a base di *Hypericum perforatum*.

I farmaci appartenenti alla classe degli antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina vanno somministrati con cautela in pazienti che ricevano in concomitanza anticoagulanti, farmaci che influenzano l'aggregazione piastrinica (FANS, acido acetilsalicilico, ticlopidina, ecc.) o altri farmaci che possono accrescere il rischio di sanguinamento.

Inoltre, tali farmaci vanno somministrati con cautela nei pazienti con precedenti di disturbi della coagulazione.

Sebbene gli studi sugli animali non abbiano mostrato per citalopram potenziali effetti epilettogenici come per gli altri antidepressivi, citalopram deve essere usato con cautela in pazienti con storia di convulsioni.

Il farmaco deve essere sospeso qualora si osservi un incremento della frequenza degli attacchi convulsivi.

Nei pazienti con diabete, una terapia a base di SSRI può alterare il controllo glicemico; questo potrebbe essere una conseguenza del miglioramento della depressione.

E' possibile che sia necessario aggiustare il dosaggio dell'insulina e/o di antidiabetici orali.

Prolungamento dell'intervallo QT

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

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

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

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

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

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

VERISAN non deve essere utilizzato 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 maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base alle esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari. Per di più, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Suicidio/Ideazione suicidaria

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

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

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici,

ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

ACATISIA/IRREQUIETEZZA PSICOMOTORIA

L'uso di VERISAN è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione interna di irrequietezza e di agitazione psicomotoria quale l'impossibilità di sedere o stare immobile, generalmente associate ad un malessere soggettivo. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. In pazienti che sviluppino questi sintomi, l'aumento del dosaggio può essere dannoso.

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento

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

In uno studio clinico sulla prevenzione delle ricorrenze si sono manifestati eventi avversi nel 40% dei pazienti dopo l'interruzione del trattamento con citalopram rispetto al 20% dei pazienti che non hanno interrotto il trattamento.

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

Sono stati riportati vertigini, disturbi del sensorio (compreso parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente, l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere grave. In genere compaiono entro i primi giorni di sospensione del trattamento, ma vi sono stati casi molto rari nei quali sono comparsi in pazienti che avevano inavvertitamente saltato la dose. Generalmente tali sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro due settimane, sebbene in alcuni individui possono durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia, pertanto di ridurre gradualmente la dose di VERISAN quando si sospende il trattamento, nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento, paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

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

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La biotrasformazione di citalopram a demetilcitalopram viene mediata dagli isoenzimi CYP2C19 (circa il 60%), CYP3A4 (circa il 30%) e CYP2D6 (circa il 10%) del sistema citocromo P450. L'inibizione degli isoenzimi CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4 da parte di

citalopram e demetilcitalopram è trascurabile ed i due composti sono solo inibitori deboli degli isoenzimi CYP1A2, CYP2C19 e CYP2D6 rispetto ad altri SSRI, con cui è stata dimostrata una inibizione significativa. Pertanto, è improbabile che citalopram inibisca il metabolismo di farmaci mediato da P450 a dosi terapeutiche.

Associazioni controindicate

Prolungamento dell'intervallo QT

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

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

Non sono state riportate interazioni legate alla assunzione contemporanea dell'alcool.

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di citalopram

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.

Vi sono state segnalazioni di un potenziamento degli effetti quando gli SSRI vengono somministrati assieme al litio od al triptofano; pertanto, è necessario procedere con cautela quando questi farmaci vengono usati contemporaneamente.

Non vi sono studi clinici che documentano i rischi o i benefici dell'associazione di citalopram con la terapia elettroconvulsiva (ECT).

Uno studio sulla interazione farmacodinamica e farmacocinetica tra citalopram e metoprololo (un substrato di CYP2D6) ha evidenziato un raddoppiamento delle concentrazioni di metoprololo, ma nessun aumento significativo degli effetti di metoprololo sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca in volontari sani.

I farmaci appartenenti alla classe degli antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina possono accrescere il rischio di sanguinamento quando sono somministrati in concomitanza con anticoagulanti o con farmaci che influenzano l'aggregazione piastrinica (FANS, acido acetilsalicilico, ticlopidina, ecc.) (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

La somministrazione concomitante di altri farmaci serotoninergici, quali il tramadolo ed il sumatriptan, può potenziare gli effetti 5HT associati.

Sono stati effettuati studi sull'interazione farmacocinetica con la levomepromazina (un inibitore dell'isoenzima CYP2D6 e prototipo delle fenotiazine) e con l'imipramina (un inibitore parziale di CYP2D6, un prototipo degli antidepressivi triciclici). Non sono state rilevate interazioni di natura farmacocinetica aventi importanza clinica.

4.6 Gravidanza e allattamento

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

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

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

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

Citalopram ha scarsi effetti sulla performance psicomotoria. Tuttavia data la possibile insorgenza di sonnolenza è opportuno una dovuta cautela da parte di chi si appresta a guidare o manovrare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Effetti di classe

Gli studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti con 50 anni di età e più anziani, mostrano un aumento del rischio di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRIs e TCAs. Il meccanismo principale di questo rischio è sconosciuto.

Le reazioni secondarie osservate sono in generale di lieve entità e di tipo transitorio. Esse si manifestano soprattutto nella prima o seconda settimana di terapia, per poi sparire con il miglioramento dello stato depressivo.

Gli effetti indesiderati comuni ($>1/100$, $<1/10$) sono:

- disturbi del metabolismo e della nutrizione: riduzione dell'appetito;
- disturbi psichiatrici: riduzione della libido ed anormalità dell'orgasmo (donne);
- patologie del sistema nervoso: agitazione, insonnia, sonnolenza, capogiro;
- patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche : sbadigli;
- patologie gastrointestinali: nausea, secchezza delle fauci, diarrea, stipsi;
- patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: aumento della sudorazione;
- patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: disturbi della eiaculazione, impotenza;
- patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione : affaticamento.

Effetti indesiderati molto rari ($<1/10.000$) sono:

- patologie endocrine : secrezione inappropriata di ADH (specie nelle donne anziane);
- disturbi del metabolismo e della nutrizione: iponatremia;
- patologie del sistema nervoso: convulsioni, disturbi extrapiramidali;
- patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: ecchimosi, porpora;
- patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione i: reazioni da ipersensibilità, sindrome serotoninergica, sintomi da astinenza (capogiro, nausea e parestesie).

Rari ($\geq 1/10.00$, $<1/1.000$):

disturbi psichiatrici:

ideazione/comportamento suicidario (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).

Irrequietezza psicomotoria/Acatisia (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).

Frequenza non nota:

Aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta

Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassemia o con un preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 e 5.1).

Raramente, in seguito alla somministrazione di antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina si possono verificare manifestazioni emorragiche quali ecchimosi, emorragie ginecologiche, manifestazioni emorragiche a carico del tratto gastrointestinale, delle mucose o anche di altri distretti dell'organismo.

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento

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

Sono stati riportati vertigini, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emozionale, irritabilità e disturbi visivi.

Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto che, se non è più richiesto il trattamento con VERISAN, vi sia una graduale interruzione, condotta tramite un decremento graduale della dose (vedere paragrafo 4.2 “Posologia e modo di somministrazione” e paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).

Altri effetti indesiderati che sono stati osservati con farmaci SSRI sono:

- patologie cardiache: ipotensione posturale;
- patologie dell'occhio: anomalie della vista;
- patologie gastrointestinali: vomito;
- patologie epatobiliari: alterazioni degli esami di funzionalità epatica;
- patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo: artralgia, mialgia;
- disturbi psichiatrici: allucinazioni, mania, confusione, ansia, depersonalizzazione, attacchi di panico, nervosismo;
- patologie renali e urinarie : ritenzione urinaria;
- patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: galattorrea;
- patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: prurito.

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

Il trattamento del sovradosaggio è sintomatico e di supporto in quanto non esiste un antidoto specifico; una lavanda gastrica dovrebbe essere effettuata non appena possibile dopo l'ingestione orale e la pervietà delle vie aeree deve essere mantenuta, se necessario con intubazione.

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

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: N 06 AB 04

Citalopram è un nuovo derivato biciclico ftalenico con effetto antidepressivo.

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

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

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

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

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

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

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

In uno studio in doppio cieco sull'ECG, controllato con placebo in volontari sani, la modifica dal basale nel QTc (correzione di Fridericia) è stata di 7.5 msec (90% CI 5.9-

9.1) alla dose di 20 mg/die e di 16.7 msec (90% CI 15.0-18.4) alla dose di 60 mg/die (vedere sezioni 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Citalopram è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale (T_{max} media di 2 ore dopo assunzione di gocce e T_{max} media di 3 ore dopo assunzione di compresse). La biodisponibilità della formulazione in compresse è dell'80%. La biodisponibilità relativa alla formulazione in gocce è approssimativamente il 25% più elevata della formulazione in compresse.

Distribuzione

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

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

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

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

Biotrasformazione

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

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

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

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

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

Eliminazione

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

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

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

Linearità

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

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

Pazienti anziani (<65 anni)

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

Funzionalità epatica ridotta

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

Funzionalità renale ridotta

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

Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

Non è stata effettuata una valutazione tra concentrazione plasmatica ed effetto; nemmeno gli effetti collaterali sembrano correlati alle concentrazioni plasmatiche del farmaco. Il fattore di conversione da nM a ng/ml (riferito alla base) è 0,32 per il citalopram e 0,31 per il demetilcitalopram.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il farmaco non ha potere teratogeno e non influisce 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

lattosio monoidrato, amido di mais, cellulosa microcristallina, glicerolo, copovidone, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, opadry Y-1-7000 (ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), macrogol 400).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Naturae contenuto del contenitore

Le compresse vengono confezionate in blister di PVC-PVDC/alluminio.

28 compresse 20 mg

14 compresse 40 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.r.l. - Strada Solaro, 75-77 – Sanremo (IM)

- 8. NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
"20 mg compresse rivestite" 28 compresse: AIC n. 036030043
"40 mg compresse rivestite" 14 compresse: AIC n. 036030056
- 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
10/2008
- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**
15/09/2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

- 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**
VERISAN 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

Elenco eccipienti: metilparaidrossibenzoato, propilparaidrossibenzoato, etanolo. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Depressione

Adulti:

Citalopram deve essere somministrato come singola dose orale giornaliera da 16 mg (8 gocce).

Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 32 mg (16 gocce) al giorno.

L'effetto antidepressivo si manifesta in genere entro 2-4 settimane dall'inizio della terapia; è opportuno che il paziente venga seguito dal medico fino a remissione dello stato depressivo.

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

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

Disturbi di panico

Adulti:

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

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

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

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

Pazienti anziani (> 65 anni di età)

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

Assunzione da parte dei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni: VERISAN non deve essere utilizzato per il trattamento dei 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 ed una 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).

Modalità di somministrazione: le gocce possono essere miscelate con acqua, succo d'arancia o succo di mela.

1 goccia= 2 mg di citalopram.

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

Compresse	Soluzione
10 mg	8 mg (4 gocce)
20 mg	16 mg (8 gocce)

30 mg	24 mg (12 gocce)
40 mg	32 mg (16 gocce)

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento

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

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Età inferiore ai 14 anni. Citalopram non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con MAO-inibitori e comunque non prima di 14 giorni dopo la loro sospensione (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" e paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

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

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

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

IDEAZIONE/COMPORAMENTO SUICIDARIO

Suicidio/ideazione suicidaria

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

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

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico

curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

ACATISIA/IRREQUIETEZZA PSICOMOTORIA

L'uso di VERISAN è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione interna di irrequietezza e di agitazione psicomotoria quale l'impossibilità di sedere o stare immobile, generalmente associate ad un malessere soggettivo. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. In pazienti che sviluppino questi sintomi, l'aumento del dosaggio può essere dannoso.

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento

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

In uno studio clinico sulla prevenzione delle ricorrenze, si sono manifestati eventi avversi nel 40% dei pazienti dopo l'interruzione del trattamento con VERISAN, rispetto al 20% dei pazienti che non hanno interrotto il trattamento.

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

Sono stati riportati vertigini, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente, l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere grave. In genere compaiono entro i primi giorni di sospensione di trattamento, ma vi sono stati casi molto rari nei quali sono comparsi in pazienti che avevano inavvertitamente saltato una dose. Generalmente tali sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro due settimane, sebbene in alcuni individui possono durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia, pertanto, di ridurre gradualmente la dose di VERISAN quando si sospende il trattamento, nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento, paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

La somministrazione contemporanea di SSRI e MAO-inibitori può causare gravi reazioni avverse a volte letali e la comparsa di crisi ipertensive. Pertanto citalopram non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con MAO-inibitori e comunque non prima di almeno 14 giorni dopo la loro sospensione. Un trattamento a base di MAO-inibitori può essere iniziato 7 giorni dopo la sospensione del citalopram.

Qualora il paziente entrasse in una fase maniacale, il trattamento deve essere sospeso e si deve istituire un trattamento appropriato con neurolettici.

Il rischio di suicidio nei pazienti depressi persiste fino a quando non si ottiene una significativa remissione, poiché il blocco inibitorio può venire meno prima che si stabilisca una efficace azione antidepressiva.

E' importante monitorare assiduamente il paziente durante il periodo iniziale.

Alcuni pazienti con disturbi d'ansia con crisi di panico possono riferire un'accentuazione dei sintomi d'ansia all'inizio della terapia con antidepressivi. Tale aumento paradossale dei sintomi d'ansia è più marcato durante i primi giorni di terapia e scompare con il proseguire del trattamento (in genere entro due settimane).

Quando si interrompe bruscamente il trattamento con inibitori della ricaptazione della serotonina possono comparire insonnia, vertigini, sudorazione, palpitazioni, nausea, ansia, irritabilità, parestesie e cefalea, pertanto, quando si decide di interrompere il trattamento le dosi devono essere diminuite in modo graduale per ridurre al minimo l'entità di tali sintomi. Porre attenzione a non interpretare tali sintomi attribuendoli ad un peggioramento della malattia psichiatrica trattata.

Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti durante l'uso contemporaneo di inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRIs) nefazodone, trazodone, triptani e preparazioni a base di *Hypericum perforatum*.

I farmaci appartenenti alla classe degli antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina vanno somministrati con cautela in pazienti che ricevano in concomitanza anticoagulanti, farmaci che influenzano l'aggregazione piastrinica (FANS, acido acetilsalicilico, ticlopidina, ecc.) o altri farmaci che possono accrescere il rischio di sanguinamento.

Inoltre, tali farmaci vanno somministrati con cautela nei pazienti con precedenti di disordini della coagulazione.

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

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

Sebbene gli studi sugli animali non abbiano mostrato per citalopram potenziali effetti epilettogenici come per gli altri antidepressivi, citalopram deve essere usato con cautela in pazienti con una storia di convulsioni.

Il farmaco deve essere sospeso qualora si osservi un incremento della frequenza degli attacchi convulsivi.

Nei pazienti con diabete, una terapia a base di SSRI può alterare il controllo glicemico; questo potrebbe essere una conseguenza del miglioramento della depressione. E' possibile che sia necessario aggiustare il dosaggio dell'insulina e/o di antidiabetici orali.

Prolungamento dell'intervallo QT

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

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

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

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

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

Assunzione da parte dei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni: VERISAN non deve essere utilizzato 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 maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari. Per di più, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

VERISAN contiene metilparaidrossibenzoato e propilparaidrossibenzoato. Possono che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

VERISAN contiene 9 vol % di etanolo. Una dose può contenere fino 0.09 g di etanolo (dose massima). Dannoso per quei pazienti che soffrono di affezioni epatiche, alcolismo, epilessia, lesioni o malattie cerebrali o per donne in gravidanza e bambini. Può modificare o aumentare l'effetto di altri medicinali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La biotrasformazione di citalopram in demetilcitalopram è mediato dagli isoenzimi del sistema citocromo P450, CYP2C19 (circa il 60%), CYP3A4 (circa il 30%) e CYP2D6 (circa il 10%). L'inibizione degli isoenzimi CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4 da parte di citalopram e demetilcitalopram è trascurabile ed i due composti sono solo inibitori deboli degli isoenzimi CYP1A2, CYP2C19 e CYP2D6 rispetto ad altri SSRI, con cui è stata dimostrata una inibizione significativa. Pertanto, è importante che citalopram inibisca il metabolismo di farmaci mediato da P450 a dosi terapeutiche.

Associazioni controindicate

Prolungamento dell'intervallo QT

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

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

Non sono state riportate interazioni legate alla assunzione contemporanea di alcool.

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di citalopram

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.

Vi sono state segnalazioni di un potenziamento degli effetti quando gli SSRI vengono somministrati assieme al litio od al triptofano; pertanto, è necessario procedere con cautela quando questi farmaci vengono usati contemporaneamente.

I farmaci appartenenti alla classe degli antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina possono accrescere il rischio di sanguinamento quando sono somministrati in concomitanza con anticoagulanti o con farmaci che influenzano l'aggregazione piastrinica (FANS, acido acetilsalicilico, ticlopidina, ecc.) (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Uno studio sulla interazione farmacodinamica e farmacocinetica tra citalopram e metoprololo (un substrato di CYP2D6) ha evidenziato un raddoppiamento delle concentrazioni di metoprololo, ma nessun aumento significativo degli effetti di metoprololo sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca in volontari sani.

La somministrazione concomitante di altri farmaci serotoninergici, quali il tramadolo ed il sumatriptan, può potenziare gli effetti 5HT associati.

Sono stati effettuati studi sull'interazione farmacocinetica con la levomepromazina (un inibitore dell'isoenzima CYP2D6 e prototipo delle fenotiazine) e con l'imipramina (un inibitore parziale di CYP2D6, un prototipo degli antidepressivi triciclici). Non sono state rilevate interazioni di natura farmacocinetica aventi importanza clinica.

4.6 Gravidanza e allattamento

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

L'innocuità di citalopram in gravidanza non è stata stabilita. Sebbene gli studi effettuati sugli animali non abbiano evidenziato segni di potenziale teratogenicità, né effetti sulla riproduzione o sulle condizioni perinatali, poiché il citalopram con i suoi metaboliti attraversa la barriera placentare e una piccola quantità viene riscontrata nel latte materno, se ne sconsiglia l'uso durante la gravidanza e l'allattamento.

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

Citalopram ha scarsi effetti sulla performance psicomotoria. Tuttavia data la possibile insorgenza di sonnolenza è opportuna una dovuta cautela da parte di chi si appresta a guidare o manovrare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Effetti di classe

Gli studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti con 50 anni di età e più anziani, mostrano un aumento del rischio di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRI e TCAs. Il meccanismo principale di questo rischio è sconosciuto.

Rari: ideazione/comportamento suicidario (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Irrequietezza psicomotoria/acatisia (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Le reazioni secondarie osservate sono in generale, di lieve entità e di tipo transitorio. Esse si manifestano soprattutto nella prima o seconda settimana di terapia, per poi sparire con il miglioramento dello stato depressivo.

Gli effetti indesiderati comuni ($>1/100$, $<1/10$) sono:

- disturbi del metabolismo e della nutrizione: riduzione dell'appetito
- disturbi psichiatrici: riduzione della libido ed anormalità dell'orgasmo (donne)
- patologie del sistema nervoso: agitazione, insonnia, sonnolenza, capogiro
- patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche : sbadigli
- patologie gastrointestinali: nausea, secchezza delle fauci, diarrea, stipsi
- patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: aumento della sudorazione
- patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: disturbi della eiaculazione, impotenza
- patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: affaticamento

Effetti indesiderati molto rari ($<1/10.000$) sono:

- disturbi dell'apparato endocrino: secrezione inappropriata di ADH (specie nelle donne anziane)
- disturbi del metabolismo e della nutrizione: iponatremia
- patologie del sistema nervoso: convulsioni, disturbi extrapiramidali
- patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: ecchimosi, porpora
- patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione : reazioni da ipersensibilità, sindrome serotoninergica, sintomi da astinenza (capogiro, nausea e parestesie)

Frequenza non nota:

Aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta

Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassemia o con un preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 e 5.1).

Raramente, in seguito alla somministrazione di antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina si possono verificare manifestazioni emorragiche quali ecchimosi, emorragie ginecologiche, manifestazioni emorragiche a carico del tratto gastrointestinale, delle mucose o anche di altri distretti dell'organismo.

Quando si interrompe bruscamente il trattamento possono comparire sintomi di astinenza. Tali sintomi sono, in genere, lievi e di completa risoluzione e comprendono, ad esempio: insonnia, vertigini, sudorazione, palpitazioni, nausea, ansia, irritabilità, parestesie e cefalea. Quando si decide di interrompere il trattamento le dosi devono essere ridotte in modo graduale per minimizzare l'entità di tali sintomi.

Altri effetti indesiderati che sono stati osservati con farmaci SSRI sono:

- patologie cardiache: ipotensione posturale,
- patologie dell'occhio: anormalità della vista
- patologie gastrointestinali: vomito
- patologie epatobiliari: alterazioni degli esami di funzionalità epatica
- patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo: artralgia, mialgia
- disturbi psichiatrici: allucinazioni, mania, confusione, ansia, depersonalizzazione, attacchi di panico, nervosismo
- patologie renali e urinarie : ritenzione urinaria
- patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella galattorrea
- patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: prurito

E' stata segnalata iponatriemia, probabilmente dovuta ad una secrezione inappropriata di ormone antidiuretico, come reazione avversa rara all'uso di SSRI. Sembra che le donne anziane costituiscano un gruppo particolarmente a rischio. E' stata raramente segnalata una "sindrome serotoninica" nei pazienti in trattamento con SSRI. La comparsa di una serie di sintomi, tra cui agitazione, confusione, tremore, mioclonie ed ipertermia, possono costituire i prodromi della sindrome.

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento

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

Sono stati riportati vertigini, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emozionale, irritabilità e disturbi visivi.

Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto che, se non è più richiesto il trattamento con VERISAN, vi sia una graduale interruzione, condotta tramite un decremento graduale della dose (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" e paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

Il trattamento del sovradosaggio è sintomatico e di supporto in quanto non esiste un antidoto specifico; una lavanda gastrica dovrebbe essere effettuata non appena possibile dopo l'ingestione orale e la pervietà delle vie aeree deve essere mantenuta, se necessario con intubazione.

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

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

5. 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 (monoaminoossidasi).

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Citalopram è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale (T max media di 2 ore dopo assunzione di gocce e T max media di 3 ore dopo assunzione di compresse). La biodisponibilità

della formulazione in compresse è dell' 80%. La biodisponibilità relativa alla formulazione in gocce è approssimativamente il 25% più elevata della formulazione in compresse.

Distribuzione

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

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

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

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

Biotrasformazione

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

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

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

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

Eliminazione

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

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

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

Linearità

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

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

Pazienti anziani (>65 anni)

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

Funzionalità epatica ridotta

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

Funzionalità renale ridotta

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

Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

Non è stata effettuata una valutazione tra concentrazione plasmatica ed effetto; nemmeno gli effetti collaterali sembrano correlati alle concentrazioni plasmatiche del farmaco.
Il fattore di conversione da nM a ng/ml (riferito alla base) è 0,32 per il citalopram e 0,31 per il demetilcitalopram.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il farmaco non ha potere teratogeno e non influisce 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

Metilparaidrossibenzoato, propilparaidrossibenzoato, etanolo, idrossietilcellulosa, 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

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C al riparo dalla luce nel confezionamento originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.r.l. – Strada Solaro, 75/77 – 18038 SANREMO (IM)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

VERISAN 40 mg/ml gocce orali, soluzione – flacone 15 ml: AIC n.: 036030017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

15/09/2012