

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CITALOPRAM EG 20 mg compresse rivestite con film

CITALOPRAM EG 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Citalopram EG 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 24,99 mg di citalopram bromidrato, equivalente a 20 mg di citalopram.

Citalopram EG 40 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 49,98 mg di citalopram bromidrato, equivalente a 40 mg di citalopram.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Citalopram EG 20 mg compresse rivestite con film

Compresses rotonde, bianche con linea di rottura e diametro di 8 mm.

Le compresse possono essere divise in dosi uguali.

Citalopram EG 40 mg compresse rivestite con film

Compresses rotonde, bianche con linea di rottura e diametro di 10 mm

Le compresse possono essere divise in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento degli episodi di depressione maggiore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Citalopram deve essere somministrato come dose singola di 20 mg al giorno. Tale dose si può aumentare fino a 40 mg al giorno in base alla risposta del singolo paziente.

Popolazioni speciali

Persone anziane (> 65 anni di età)

Per le persone anziane la dose deve essere diminuita a metà della dose raccomandata, ovvero 10-20 mg al giorno. La dose massima giornaliera raccomandata per le persone anziane equivale a 20 mg al giorno.

Compromissione renale

Non è necessaria alcuna regolazione della posologia se il paziente presenta una compromissione renale da lieve a moderata. Si raccomanda prudenza nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

È consigliata una dose iniziale di 10 mg al giorno per le prime due settimane di trattamento in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 20 mg al giorno. Si raccomanda cautela e una titolazione del dosaggio estremamente accurata in pazienti con funzione epatica gravemente ridotta (vedere paragrafo 5.2).

Metabolizzatori lenti del CYP2C19

Gli individui noti per essere scarsi metabolizzatori del CYP2C19, devono assumere, nelle prime due settimane di trattamento, una dose giornaliera di 10 mg. In base all'esito del trattamento, poi, si può incrementare la dose a 20 mg (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Il citalopram non deve essere usato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

Sintomi riscontrati alla sospensione del farmaco

Il trattamento non deve essere sospeso bruscamente. Alla sospensione del trattamento con citalopram la dose deve essere ridotta gradualmente in un arco di tempo da una a due settimane in modo da ridurre il rischio che si manifestino reazioni da sospensione (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8). Dovessero comparire sintomi intollerabili a seguito della diminuzione del dosaggio oppure alla sospensione del trattamento si consideri la possibilità di ricominciare ad assumere la dose precedentemente prescritta. Dopodiché il medico curante continuerà a diminuire il dosaggio ma più lentamente.

Modo di somministrazione

Il citalopram viene somministrato per via orale una volta al giorno, di mattina o di sera. Le compresse si possono assumere indipendentemente dai pasti, ma sempre con del liquido.

Durata del trattamento

Una volta iniziato il trattamento, si devono aspettare almeno 2 settimane prima che si manifesti l'effetto antidepressivo. Il trattamento va continuato per 4-6 mesi, fintanto che il paziente non sia divenuto completamente asintomatico. Citalopram deve essere sospeso lentamente, si consiglia una riduzione graduale della dose nell'arco di 1-2 settimane.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- IMAO (Inibitori della monoamminossidasi)

Alcuni casi presentavano caratteristiche simili a quelle della sindrome serotoninergica.

- Il citalopram non si deve somministrare a pazienti che assumono inibitori delle monoamminossidasi (IMAO) compresa la selegilina, in dosi giornaliere che superino i 10 mg. Il citalopram non si deve somministrare per 14 giorni dopo la sospensione di un IMAO irreversibile o per un determinato periodo dopo la sospensione di un IMAO reversibile (RIMA) come specificato nel foglietto illustrativo del RIMA. Tra l'inizio del trattamento con l'IMAO e la sospensione del citalopram devono intercorrere 7 giorni (vedere paragrafo 4.5).
- È controindicata la somministrazione concomitante di citalopram e linezolid, a meno che non siano disponibili le attrezzature necessarie per tenere monitorata la pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.5).
- Trattamento concomitante con pimozide (vedere paragrafo 4.5).
- Citalopram non è raccomandato in pazienti con noto prolungamento dell'intervallo QT o sindrome congenita del QT lungo.
- Citalopram non è raccomandato con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Trattamento di persone anziane e di pazienti con ridotta funzione renale ed epatica, vedere paragrafo 4.2.

Popolazione pediatrica

Il citalopram non deve essere usato per il trattamento di bambini e adolescenti con meno di 18 anni di età. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) ed ostilità (per lo più aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati più frequentemente in studi clinici su bambini ed adolescenti trattati con gli antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se, per ragioni cliniche, si decide ugualmente di iniziare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato al fine di individuare la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, gli effetti sulla sicurezza a lungo termine in bambini ed adolescenti relativi alla crescita, alla maturazione e allo sviluppo cognitivo e comportamentale non sono ancora stati dimostrati.

Ansia paradossa

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

Iponatriemia

Iponatriemia, probabilmente dovuta ad un'inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) è stata raramente segnalata in seguito all'uso di SSRI ed in genere si risolve alla sospensione della terapia. Pare che le pazienti anziane siano particolarmente a rischio.

Suicidio/pensieri suicidi o peggioramento clinico

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

I pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio oppure quelli che presentano un significativo grado di ideazione suicida prima dell'inizio del trattamento hanno un maggior rischio di pensieri suicidi o di tentativi di suicidio, e devono ricevere un attento monitoraggio durante il trattamento. In una meta-analisi di studi clinici con farmaci antidepressivi controllati verso placebo condotta su pazienti adulti con disturbi psichiatrici è stato dimostrato un aumento di comportamento suicida con gli antidepressivi rispetto al placebo, in pazienti con meno di 25 anni. La terapia deve prevedere un'attenta supervisione dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, soprattutto durante le prime fasi del trattamento ed in seguito a modificazioni posologiche. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti in merito alla necessità di monitorare la comparsa di un qualsiasi peggioramento clinico, di comportamento o ideazione suicida e di insolite alterazioni comportamentali e di consultare immediatamente un medico, nel caso in cui questi sintomi si presentino.

Acatisia/agitazione psicomotoria

L'uso di SSRI/SNRI è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una spiacevole o dolorosa sensazione interna di irrequietezza e dal bisogno di muoversi spesso accompagnato dall'impossibilità di sedere o stare immobile. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. In pazienti che presentano tali sintomi, l'aumento del dosaggio può essere dannoso.

Mania

Si consiglia prudenza nell'uso del citalopram anche in pazienti con un'anamnesi maniaca/ipomaniaca. In tutti i pazienti che entrano in fase maniaca il trattamento con citalopram deve essere sospeso.

Convulsioni

Gli attacchi epilettici rappresentano un rischio potenziale con i farmaci antidepressivi. Il trattamento con citalopram deve essere sospeso se il paziente sviluppa convulsioni. Si deve evitare un trattamento con citalopram nei pazienti con epilessia instabile e si deve monitorare attentamente l'uso di questo farmaco nei pazienti con epilessia controllata. Si deve sospendere l'uso di citalopram se vi è un aumento della frequenza delle convulsioni.

Diabete

In pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico. Può rendersi necessaria una regolazione dell'insulina e/o dell'ipoglicemico orale.

Glaucoma ad angolo chiuso

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

Sindrome da serotonina

In rari casi è stata segnalata sindrome da serotonina in pazienti che facevano uso di SSRI. Lo sviluppo di quest'affezione può essere indicato da un'associazione di sintomi quali agitazione, tremore, miocloni ed

ipertermia. Il trattamento con citalopram deve essere immediatamente sospeso e si deve iniziare un trattamento sintomatico.

Medicinali con effetti serotoninergici

Il citalopram non deve essere somministrato in associazione con altri medicinali aventi effetti serotoninergici, come il sumatriptan o altri triptani, il tramadolo, l'ossitriptano ed il triptofano.

Emorragia

Ci sono state segnalazioni di lunghi tempi di sanguinamento e/o anomalie di sanguinamento quali ecchimosi, emorragie ginecologiche, sanguinamenti gastrointestinali ed altri sanguinamenti della cute o delle mucose nel corso del trattamento con alcuni SSRI (vedere paragrafo 4.8). Si consiglia cautela nei pazienti che assumono SSRI, soprattutto con l'uso concomitante di un principio attivo noto per il suo influsso sulla funzione piastrinica o altri principi attivi che possono aumentare il rischio di emorragia, come anche in pazienti con disturbi emorragici in anamnesi (vedere paragrafo 4.5).

Terapia elettroconvulsivante (TEC)

Esiste una scarsa esperienza clinica circa la somministrazione contemporanea di citalopram ed elettroshock, ed in tali casi, pertanto, si consiglia prudenza.

MAO-A inibitori reversibili, selettivi

L'associazione di citalopram e MAO-A inibitori è generalmente sconsigliata a causa del rischio che si manifesti una sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.5).

Per informazioni circa il trattamento concomitante con MAO - inibitori irreversibili, non selettivi vedere il paragrafo 4.5.

Erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*)

È possibile l'insorgenza di più frequenti effetti indesiderati durante l'uso concomitante di citalopram e preparati erboristici contenenti l'erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*). Perciò citalopram e le preparazioni a base di erba di san Giovanni non devono essere assunte contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

Sintomi riscontrati alla sospensione del farmaco

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

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. Capogiri, disturbi sensoriali (inclusa parestesia), disturbi del sonno (inclusa insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremori e cefalea sono le reazioni segnalate con maggior frequenza. 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 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 citalopram, quando si sospende il trattamento, nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere "Sintomi di astinenza riscontrati alla sospensione del trattamento", paragrafo 4.2).

Psicosi

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

Prolungamento dell'intervallo QT

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

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

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

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

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

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.

Compromissione renale

L'uso di citalopram in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatina inferiore ai 30 ml/min.) non è raccomandato poiché nessuna informazione è disponibile sull'impiego in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

In casi di compromissione della funzione epatica si raccomanda la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2) e la funzionalità del fegato deve essere controllata con cura.

Titolazione della dose

All'inizio del trattamento, possono comparire insonnia ed agitazione. Una titolazione della dose può essere utile.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

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

Combinazioni controindicate

MAO-inibitori

L'uso simultaneo di citalopram e MAOI può dare luogo ad effetti indesiderati gravi, inclusa la sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati casi di reazioni gravi e talvolta fatali in pazienti che assumevano un SSRI in associazione con un inibitore delle monoaminossidasi (IMAO), inclusi l'IMAO selettivo selegilina e l'IMAO reversibile (RIMA), linezolid e moclobemide, e in pazienti che avevano di recente interrotto una terapia con un SSRI e ne avevano iniziata una con un IMAO.

Alcuni casi presentavano caratteristiche simili a quelle della sindrome da serotonina. I sintomi di un'interazione tra principio attivo ed un MAOI includono: ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità autonoma con possibili rapide fluttuazioni delle funzioni vitali, cambiamenti dello stato mentale che includono confusione, irritabilità ed estrema agitazione che può portare a delirio e coma (vedere paragrafo 4.3).

Prolungamento dell'intervallo QT

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

Perciò è richiesta cautela in caso di impiego di farmaci che inducono ipopotassiemia/ipomagnesiemia poiché, come citalopram, anch'essi possono prolungare l'intervallo QT.

Pimozide

La somministrazione concomitante di una singola dose di 2 mg di pimozide in volontari sani, che erano stati trattati con 40 mg/die di citalopram per 11 giorni, ha causato solo un minor incremento dell'AUC e della C_{max} di pimozide di circa il 10%, e non si è quindi rivelata statisticamente significativa. Nonostante il minore incremento dei livelli plasmatici di pimozide, l'intervallo QTc risultava più prolungato dopo somministrazione concomitante di citalopram e pimozide (in media 10 ms) paragonato alla somministrazione di una singola dose di pimozide da solo (in media 2 ms). Dato che questa interazione era già stata osservata dopo

somministrazione di una singola dose di pimozide, il trattamento concomitante con citalopram e pimozide è controindicato.

Associazioni che richiedono prudenza

Selegilina (MAO-B inibitore selettivo)

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

Farmaci serotoninergici

Litio e triptofano

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica fra litio e citalopram. Ci sono state tuttavia segnalazioni di un potenziamento degli effetti serotoninergici quando gli SSRI venivano somministrati in associazione con litio o triptofano. Si consiglia pertanto prudenza quando si usano questi principi attivi contemporaneamente al citalopram. Il routinario monitoraggio dei livelli di litio deve essere continuato come d'abitudine.

La co-somministrazione di farmaci serotoninergici (ad esempio tramadolo, sumatriptan) può potenziare gli effetti 5-HT associati.

Finché ulteriori informazioni non saranno disponibili, l'uso concomitante di citalopram e agonisti della 5-HT, come sumatriptan e altri triptani non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Erba di san Giovanni

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

Emorragia

È richiesta cautela nei pazienti che vengono trattati simultaneamente con anticoagulanti, farmaci che influiscono sulla funzione dei trombociti come i farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), l'acido acetilsalicilico, il dipiridamolo, e la ticlopidina o altri medicinali (come gli antipsicotici atipici, le fenotiazine, gli antidepressivi triciclici) che possono aumentare il rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4).

TEC (Terapia elettro-convulsiva)

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

Alcol

Non è stata dimostrata alcuna interazione né farmacodinamica né farmacocinetica fra citalopram ed alcol. Tuttavia l'associazione di alcol e citalopram è sconsigliabile.

Prodotti medicinali che abbassano la soglia epilettogena

Gli SSRI possono abbassare la soglia epilettogena. È necessaria prudenza quando si utilizzano altri farmaci in grado di abbassare la soglia epilettogena (come gli antidepressivi (triciclici, SSRI), i neurolettici (fenotiazine, tioxantine e butirrofenoni), la meflochina, il bupropione ed il tramadolo).

Desipramina, imipramina

In uno studio farmacocinetico non è stato dimostrato alcun effetto né sui livelli del citalopram né su quelli dell'imipramina, anche se il livello della desipramina, il metabolita principale dell'imipramina, risultava più alto. Quando la desipramina veniva associata al citalopram, è stato osservato un aumento della concentrazione plasmatica di desipramina. Può rendersi necessaria una riduzione della dose di desipramina.

Neurolettici

L'esperienza col citalopram non ha rivelato alcuna interazione clinicamente importante con i neurolettici. Tuttavia, come per gli altri SSRI, non si può escludere la possibilità di interazioni farmacodinamiche.

Interazioni farmacocinetiche

La biotrasformazione di citalopram a demetilcitalopram è mediata dagli isoenzimi del sistema del citocromo P450, CYP2C19 (circa 38%), CYP3A4 (circa 31%) e CYP2D6 (circa 31%). Il fatto che il citalopram sia metabolizzato da più di un CYP implica che l'inibizione della sua biotrasformazione sia meno probabile

rispetto alla possibilità che l'inibizione di un enzima sia compensata da un altro. Pertanto in caso di somministrazione concomitante di citalopram con altri farmaci nella pratica clinica la probabilità che si manifestino interazioni farmacocinetiche è molto bassa.

Cibo

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

Influenza di altri farmaci sulla farmacocinetica del citalopram

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

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

Cimetidina

La cimetidina (un forte inibitore CYP2D6, 3A4 e 1A2) ha causato un leggero aumento nei livelli medi di citalopram allo steady-state. Si consiglia pertanto prudenza quando si somministra citalopram in associazione con cimetidina. Si consiglia un aggiustamento della dose.

La co-somministrazione di escitalopram con 30 mg di omeprazolo (un inibitore di CYP2C19) ha portato ad un aumento moderato (circa 50%) delle 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

Escitalopram (enantiomero attivo di citalopram) è un inibitore dell'enzima CYP2D6. Si raccomanda cautela nel co-somministrare escitalopram con prodotti medicinali che vengono metabolizzati prevalentemente da questo enzima e con un indice terapeutico più stretto, per esempio, flecainide, propafenone e metoprololo (quando usati nell'insufficienza cardiaca), o alcuni prodotti medicinali che agiscono a livello del SNC e che sono principalmente metabolizzati da CYP2D6 quali antidepressivi come desipramina, clomipramina, e nortriptilina o antipsicotici come risperidone, tioridazina e aloperidolo. Un aggiustamento della dose può rendersi necessario. La somministrazione concomitante di metoprololo ha determinato un raddoppio dei livelli plasmatici di metoprololo, senza tuttavia influenzare in modo statisticamente significativo l'effetto del metoprololo sulla pressione sanguigna e sul ritmo cardiaco.

Effetti del citalopram su altri medicinali

Uno studio di interazione farmacocinetica/farmacodinamica che prevedeva la somministrazione concomitante di citalopram e metoprololo (un substrato di CYP2D6) ha mostrato un raddoppio delle concentrazioni di metoprololo, ma nessun aumento statisticamente significativo dell'effetto di metoprololo sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca in volontari sani.

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

Levomepromazina, digossina, carbamazepina

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

Non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica fra il citalopram e la levomepromazina o la digossina (il che suggerisce che il citalopram non induce né inibisce la P-glicoproteina).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una grande quantità di dati sull'uso durante la gravidanza (più di 2500 gravidanze esposte) non indica alcuna malformazione o tossicità feto/neonatale. Citalopram può essere usato durante la gravidanza se clinicamente necessario, tenendo conto degli aspetti di seguito indicati.

I dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, soprattutto nelle ultime fasi della stessa, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato ha riguardato circa 5 casi ogni 1000 gravidanze. Nella popolazione generale si osservano 1-2 casi di PPHN ogni 1000 gravidanze.

Casi di sintomi da astinenza nel bambino neonato sono stati descritti dopo l'uso di SSRI alla fine della gravidanza. I neonati devono essere tenuti sotto osservazione se l'uso materno di citalopram continua negli stadi più avanzati della gravidanza, in particolare nel terzo trimestre.

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

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

Allattamento

Il citalopram viene escreto nel latte materno. L'esposizione del lattante è stata valutata essere il 5% della dose giornaliera materna (in mg/kg). Negli infanti non sono stati osservati effetti, se non minimi. Non sono tuttavia disponibili informazioni sufficienti per poter valutare il rischio per il bambino. È pertanto richiesta prudenza.

Fertilità

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

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

Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità umana.

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

Il citalopram esercita un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

Gli psicofarmaci possono ridurre la capacità di formulare giudizi e reagire prontamente alle emergenze. I pazienti vanno informati circa questi effetti ed avvisati che la loro capacità di guidare un'auto o di usare macchinari ne potrebbe risultare sminuita.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni indesiderate osservate con citalopram sono in generale lievi e transitorie. Esse sono più rilevanti durante le prime settimane di trattamento e si attenuano generalmente in seguito. Le reazioni avverse vengono presentate raggruppate secondo il livello PT MedDRA.

Le seguenti reazioni sono risultate dose-dipendenti: aumento della sudorazione, secchezza delle fauci, insonnia, sonnolenza, diarrea, nausea e affaticamento.

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

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema						Trombocitopenia

emolinfopietico						
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni allergiche		Reazioni anafilattiche	Ipersensibilità
Patologie endocrine				La sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) è stata segnalata prevalentemente nelle persone anziane (vedere paragrafo 4.4).		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento o diminuzione di peso, riduzione o aumento dell'appetito, anoressia		Iponatriemia è stata segnalata prevalentemente nelle persone anziane (vedere paragrafo 4.4)		Ipotassiemia
Disturbi psichiatrici	Agitazione, nervosismo	Disturbi del sonno, alterazione della concentrazione, sogni strani, amnesia, ansia, diminuzione della libido, apatia, stato confusionale, orgasmo anormale (nelle donne)	Euforia, aumento della libido, aggressività, depersonalizzazione, allucinazioni, mania		Attacchi di panico (questi sintomi possono anche essere dovuti alla malattia sottostante)	Ideazione e comportamenti o suicida* Bruxismo, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, insonnia, cefalea, tremori capogiri	Emicrania, alterazione del senso del gusto, parestesia, disturbi dell'attenzione	Disturbi extrapiramidali, convulsioni, sincope	È stata segnalata sindrome serotoninergica in pazienti che facevano uso di SSRI. Convulsioni, grande male		Agitazione psicomotoria/ acatisia (vedere paragrafo 4.4), disturbi del movimento
Patologie dell'occhio	Accomodazione anormale della vista.	Alterazioni della visione	Midriasi, vedere paragrafo 4.4			
Patologie dell'orecchio e del		Tinnito				

labirinto						
Patologie cardiache	Palpitazioni	Tachicardia	Bradycardia		Aritmie sopraventricolari e ventricolari	Prolungamento dell'intervallo QT ¹ , aritmia ventricolare inclusa torsione di punta ¹
Patologie vascolari		Ipotensione posturale, ipotensione, ipertensione.		Emorragie (per esempio, emorragia ginecologica, emorragia gastrointestinale, ecchimosi ed altre forme di emorragia cutanea o sanguinamento delle mucose).		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite, sinusite, sbadigli	Tosse			Epistassi
Patologie gastrointestinali	Nausea, secchezza della bocca, stipsi, diarrea.	Dispepsia, vomito, dolore addominale, flatulenza, aumento della salivazione.				
Patologie epatobiliari			Aumento dei valori degli enzimi epatici	Epatite		Anormalità nei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sudorazione abbondante.	Rash, prurito.	Reazioni di fotosensibilità, orticaria alopecia, porpora		Angioedema	Ecchimosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia, artralgia				
Patologie renali e urinarie		Disturbi della minzione, poliuria.	Ritenzione urinaria			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Mancata eiaculazione, disturbi dell'eiaculazione, nelle donne: menorragia, dismenorrea,			Galattorrea	Nelle donne: Metrorragia Negli uomini: priapismo

		impotenza				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Affaticamento	Malessere, edema.	Piressia		

¹ Sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmia ventricolare inclusa torsione di punta durante il periodo successivo alla commercializzazione del farmaco, soprattutto in pazienti di sesso femminile, con ipopotassiemia, o con prolungamento dell'intervallo QT o malattia cardiaca pre-esistenti (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 e 5.1).

* Durante la terapia con citalopram o subito dopo la conclusione del trattamento sono stati segnalati casi di ideazione e comportamento suicida (vedere paragrafo 4.4).

Effetti attribuibili alla classe farmacologica

Gli studi epidemiologici, condotti principalmente su pazienti con 50 anni di età e più anziani, mostrano un aumento del rischio di fratture nei pazienti trattati con SSRI e TCA. Non è noto il meccanismo che determina questo rischio.

Sintomi riscontrati alla sospensione del farmaco

L'interruzione del trattamento con SSRI/SNRI (soprattutto se brusca) porta in genere a sintomi da sospensione. Per lo più sono stati riportati i seguenti effetti: capogiri, 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 tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto, se non è più richiesto il trattamento con citalopram, una graduale interruzione, condotta tramite un decremento graduale della dose (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Tossicità

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

Sintomi

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

Trattamento

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidepressivi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina
Codice ATC: N06A B04

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Durante un trattamento a lungo termine non si instaura tolleranza all'effetto inibitorio del citalopram sulla ricaptazione della 5-HT.

L'effetto antidepressivo è probabilmente collegato alla specifica inibizione della ricaptazione della serotonina nei neuroni cerebrali.

Il citalopram non ha quasi alcun effetto sulla ricaptazione neuronale della noradrenalina, della dopamina e dell'acido gamma-aminobutirrico. Citalopram mostra un'affinità molto scarsa o nulla per i recettori colinergici, istaminergici, e per svariati recettori adrenergici, serotoninergici e dopaminergici.

Il citalopram è un derivato dell'isobenzofurano biciclico, che non è chimicamente correlato né agli antidepressivi triciclici né a quelli tetraciclici o ad altri antidepressivi presenti in commercio. I principali metaboliti del citalopram sono anch'essi, sia pure in grado minore, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. Non è stato segnalato che i metaboliti contribuiscano all'effetto antidepressivo globale.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali del principio attivo

Assorbimento

Il citalopram viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale: la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta in media dopo 4 (1-7) ore. L'assorbimento è indipendente dall'assunzione di cibo. La biodisponibilità orale è intorno all'80%.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Il citalopram viene metabolizzato in desmetilcitalopram, didesmetilcitalopram, citalopram-N-ossido e nel derivato deaminato dell'acido propionico. Il derivato dell'acido propionico è inattivo dal punto di vista farmacologico. Il desmetilcitalopram, il didesmetilcitalopram ed il citalopram-N-ossido sono inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, anche se più deboli del composto progenitore.

La ricerca *in vivo* ha dimostrato che i livelli plasmatici di citalopram e dei suoi metaboliti dipendono dal fenotipo della sparteina/debrisoquina e dal fenotipo della mefenitoina. Comunque, non è necessario dosare individualmente secondo questi fenotipi.

Eliminazione

L'emivita plasmatica è di circa 1½ giorni. Dopo somministrazione sistemica del farmaco, la clearance plasmatica è di circa 0.3-0.4 l/min, mentre dopo somministrazione orale è di circa 0.4 l/min.

Il citalopram viene eliminato essenzialmente per via epatica (85%), ma in parte anche per via renale (15%). Della quantità di citalopram somministrata, il 12-23% viene eliminato inalterato attraverso le urine. La clearance epatica è di circa 0.3 l/min e quella renale è di 0.05-0.08 l/min.

Le concentrazioni in stato stabile vengono raggiunte dopo 1-2 settimane. È stato dimostrato un rapporto lineare fra livello plasmatico in stato stabile e dose somministrata. Con una dose di 40 mg/die si raggiunge una concentrazione plasmatica media di 300 nmol/l circa. Non esiste un chiaro rapporto fra i livelli plasmatici di citalopram e la risposta terapeutica o gli effetti indesiderati.

Caratteristiche legate ai pazienti

Anziani (≥ 65 anni)

Valori di emivita plasmatica maggiori ed una diminuzione della clearance sono stati riscontrati nelle persone anziane a causa di un metabolismo ridotto.

Compromissione epatica

L'eliminazione del citalopram avviene in tempi più lunghi nei pazienti la cui funzione epatica è ridotta. L'emivita plasmatica di citalopram è approssimativamente due volte più lunga e la concentrazione plasmatica allo steady-state è circa due volte più alta rispetto a pazienti con una normale funzione epatica.

Compromissione renale

Sono state osservate una emivita più lunga ed un piccolo incremento dell'esposizione a citalopram in pazienti con ridotta funzionalità renale da lieve a moderata. Il citalopram è eliminato più lentamente, senza che vi sia un importante effetto sulla sua farmacocinetica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici derivanti da studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale carcinogeno non rivelano alcun rischio speciale per l'uomo.

È stata osservata la fosfolipidosi in molti organi in seguito a somministrazione multipla nei ratti. L'effetto è stato reversibile alla sospensione del farmaco. L'accumulo dei fosfolipidi è stato osservato in studi animali a lungo termine con molti farmaci catione-anfili. L'importanza clinica di questi risultati non è chiara.

Studi di tossicità riproduttiva nei ratti hanno mostrato anomalie scheletriche nella prole, ma non un aumento della frequenza delle malformazioni. Gli effetti possono essere possibilmente attribuiti all'attività farmacologica o possono essere una conseguenza della tossicità materna. Gli studi peri- e post-natali hanno rivelato una minore sopravvivenza della prole durante il periodo dell'allattamento. Il rischio potenziale per la specie umana è sconosciuto.

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 e spermatozoi anomali a livelli di esposizione ben al di sopra dell'esposizione umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa
Macrogol 6000
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Blisters di PVC/PVDC/Al:
5 anni

Contenitori per compresse in HDPE:
3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Citalopram EG 20/40 mg compresse, confezionate in blisters di PVC/PVDC/Al, sono disponibili in confezioni da 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 e 100 compresse per scatola, blister 100x1 compresse monodose. Contenitore di compresse HDPE con tappo antimanomissione LDPE contenente 250, 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 mg Compresse rivestite con film, 10 compresse in blister	AIC n. 036503011
20 mg Compresse rivestite con film, 28 compresse in blister	AIC n. 036503023
20 mg Compresse rivestite con film, 30 compresse in blister	AIC n. 036503035
20 mg Compresse rivestite con film, 50 compresse in blister	AIC n. 036503047
20 mg Compresse rivestite con film, 56 compresse in blister	AIC n. 036503050
20 mg Compresse rivestite con film, 98 compresse in blister	AIC n. 036503062
20 mg Compresse rivestite con film, 100 compresse in blister	AIC n. 036503074
20 mg Compresse rivestite con film, 100x1 compresse in blister monodose	AIC n. 036503086
20 mg Compresse rivestite con film, 20 compresse in blister	AIC n. 036503098
20 mg Compresse rivestite con film, 14 compresse in blister	AIC n. 036503100
40 mg Compresse rivestite con film, 10 compresse in blister	AIC n. 036503112
40 mg Compresse rivestite con film, 14 compresse in blister	AIC n. 036503124
40 mg Compresse rivestite con film, 20 compresse in blister	AIC n. 036503136
40 mg Compresse rivestite con film, 28 compresse in blister	AIC n. 036503148
40 mg Compresse rivestite con film, 30 compresse in blister	AIC n. 036503151
40 mg Compresse rivestite con film, 50 compresse in blister	AIC n. 036503163
40 mg Compresse rivestite con film, 56 compresse in blister	AIC n. 036503175
40 mg Compresse rivestite con film, 98 compresse in blister	AIC n. 036503187
40 mg Compresse rivestite con film, 100 compresse in blister	AIC n. 036503199
40 mg Compresse rivestite con film, 100x1 compresse in blister monodose	AIC n. 036503201
40 mg Compresse rivestite con film, 250 compresse in contenitore HDPE	AIC n. 036503213
40 mg Compresse rivestite con film, 500 compresse in contenitore HDPE	AIC n. 036503225
20 mg Compresse rivestite con film, 250 compresse in contenitore HDPE	AIC n. 036503237
20 mg Compresse rivestite con film, 500 compresse in contenitore HDPE	AIC n. 036503249

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30 Maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO