RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RETURN 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RETURN 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene:

Principio attivo: Citalopram bromidrato 24,98 mg pari a Citalopram 20 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili 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

Posologia

Sindromi depressive endogene

Adulti

RETURN deve essere somministrato come singola dose orale giornaliera da 20 mg.
Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 40 mg al giorno.
L'effetto antidepressivo si manifesta 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 d'ansia con crisi di panico, con o senza agorafobia

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.
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).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

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 "Proprietà farmacodinamiche").

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 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).

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento

Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento. Quando si interrompe il trattamento con Return compresse 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 d'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 elencati al paragrafo 6.1.
Età inferiore ai 18 anni.
MAO-inibitori (inibitori delle monoamino ossidasi).
La somministrazione contemporanea di inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) e MAO-inibitori può causare gravi reazioni avverse, a volte letali.
Alcuni casi si presentano con le caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica.
Citalopram non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con Inibitori delle Monoamino ossidasi (I-MAO) inclusa la selegilina in dosi giornaliere superiori a 10 mg/die.
Citalopram non deve essere somministrato prima di 14 giorni dopo la loro sospensione di un I-MAO irreversibile o per il tempo specificato dopo l'interruzione di un I-MAO reversibile (RIMA) come indicato nel foglio illustrativo del RIMA.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gli I-MAO non devono essere somministrati prima di 7 giorni dopo la sospensione del Citalopram (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").
Citalopram è controindicato in combinazione con il linezolid a meno che non ci siano macchinari per l'attenta osservazione e monitoraggio della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").
Citalopram non deve essere usato in concomitanza con il pimozide (vedere anche paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

Gli antidepressivi non devono essere utilizzati per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggior frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari.
Per di più, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

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

Glaucoma ad Angolo Chiuso

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Gli SSRIs compreso il Citalopram possono causare un effetto sulle dimensione della pupilla provocando 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 deve quindi essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o storia di glaucoma.

Ansia paradossa

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

Iponatremia

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

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento del quadro clinico

La depressione è associata ad un aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio – eventi correlati). Questo rischio persiste fino a quando non si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere attentamente controllati fino a quando non si verifichi tale miglioramento. È esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio possa aumentare nelle prime fasi precoci di miglioramento.

Anche altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritto Citalopram possono essere associate ad un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, può esservi co-morbilità di tali patologie con la depressione maggiore. Le stesse precauzioni adottate nella terapia dei pazienti affetti da depressione maggiore devono pertanto essere adottate nella terapia dei pazienti affetti da altre patologie psichiatriche.

I pazienti con anamnesi positiva di eventi correlati al suicidio o coloro che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio della terapia sono maggiormente a rischio di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante la terapia. Una meta-analisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia dei disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e a seguito di variazioni del dosaggio, deve sempre essere associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolar modo di quelli ad alto rischio. I pazienti (e le persone che si prendono cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare ogni peggioramento clinico, comportamenti o pensieri suicidari e modifiche inusuali del comportamento e di rivolgersi immediatamente al medico curante qualora tali sintomi si presentino.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Acatisia/agitazione psicomotoria

L'utilizzo di SSRI/SNRI è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da irrequietezza soggettivamente spiacevole od angosciante e necessità di muoversi spesso accompagnata da incapacità di sedersi o restare immobile. È più probabile che tali sintomi si presentino entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano tali sintomi, l'aumento del dosaggio può essere dannoso.

Mania

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

Attacchi epilettici

Gli attacchi epilettici sono un potenziale rischio con l'uso di farmaci antidepressivi. RETURN deve essere interrotto in tutti i pazienti in cui si manifestano attacchi epilettici. RETURN deve essere evitato in pazienti con epilessia instabile ed i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati. RETURN deve essere interrotto se si verifica un aumento nella frequenza di crisi epilettiche.

Diabete

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

Sindrome serotoninergica

In rari casi è stata riportata una sindrome serotoninergica in pazienti trattati con SSRI. Un'associazione di sintomi quali agitazione, tremore, mioclono ed ipertermia può indicare lo sviluppo di questa condizione. Il trattamento con RETURN deve essere immediatamente interrotto ed iniziata una terapia sintomatica.

Medicinali serotoninergici

RETURN non deve essere usato in associazione con prodotti medicinali con effetto serotoninergico come sumatriptan o altri triptani, tramadolo, ossitriptano e triptofano (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").

Emorragia

Con gli SSRI sono stati segnalati tempi di coagulazione prolungati e/o anomalie della coagulazione quali ecchimosi, emorragie ginecologiche, sanguinamento gastrointestinale ed altre forme di emorragia cutanea o di sanguinamento delle mucose (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"). E' consigliata cautela in pazienti che assumono SSRI particolarmente in caso di uso concomitante di sostanze attive che possono influenzare la funzionalità piastrinica o altre sostanze che possono aumentare il rischio di emorragie, così pure in pazienti con anamnesi di disturbi della coagulazione (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postpartum (vedere paragrafi 4.6 e 4.8)

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Terapia elettroconvulsivante (ECT)

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

Inibitori reversibili selettivi MAO-A

La combinazione del Citalopram con MAO-A inibitori non è generalmente raccomandata a causa del rischio di comparsa della sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").
Per altre informazioni sul trattamento concomitante con MAO inibitori irreversibili non selettivi, vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione".

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

Erba di S. Giovanni

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso concomitante di Citalopram e preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*). Pertanto RETURN e le preparazioni contenenti l'Erba di S. Giovanni non devono essere assunte contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").

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

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

Il rischio di sintomi da astinenza può dipendere da vari fattori, comprese durata e dosaggio della terapia e velocità di riduzione del dosaggio. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono: vertigini, disturbi sensoriali (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresa insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremori, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente tali sintomi sono da lievi a moderati; tuttavia, in alcuni pazienti essi possono essere di grave intensità. Essi compaiono solitamente entro i primi giorni dalla sospensione del trattamento; sono stati tuttavia riferiti casi molto rari di sintomi da astinenza in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose. In generale tali sintomi sono autolimitanti e si risolvono solitamente entro 2 settimane, sebbene in alcuni pazienti essi possano prolungarsi (2-3 mesi o più). Qualora si debba sospendere il trattamento si consiglia pertanto di ridurre gradualmente il dosaggio di RETURN in un periodo di varie settimane o mesi, conformemente alle necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento", paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

Psicosi

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

Eccipienti

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

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

Associazioni controindicate

Prolungamento dell'intervallo QT

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

MAO- inibitori

L'uso contemporaneo di Citalopram e MAO-inibitori può provocare gravi effetti indesiderati, incluso la sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").
Sono stati riferiti casi di reazioni gravi, e talvolta fatali, in pazienti sottoposti ad un trattamento con SSRI associato ad un inibitore delle monoammino ossidasi (MAO), compresi la selegilina, un IMAO irreversibile, e la linezolide, un IMAO reversibile (non selettivo) e moclobemide (selettivo per tipo IA), ed in pazienti che avevano recentemente interrotto il trattamento con un SSRI ed avevano iniziato la terapia con un IMAO.
Alcuni casi si presentavano con caratteristiche simili a quelle della sindrome serotoninergica. I sintomi della sindrome serotoninergica includono: ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili e rapide fluttuazioni dei segni vitali, confusione, irritabilità e agitazione e tremore. Se tale condizione progredisce senza alcun intervento, può risultare fatale in seguito a rabdomiolisi, ipertermia centrale con insufficienza acuta multi-organo, delirio e coma (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

Pimozide

L'uso concomitante di Citalopram e pimozide è controindicato (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni"). La concomitante somministrazione di una dose singola di 2 mg di pimozide a volontari sani, che sono stati trattati con Citalopram 40 mg/die per 11 giorni, ha causato solo un

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

aumento nell'AUC e Cmax di pimozide, sebbene non in modo costante nello studio. La concomitante somministrazione di Citalopram e pimozide ha causato un aumento medio dell'intervallo QTc di circa 10 ms. Poiché questa interazione era già stata osservata dopo somministrazione di un basso dosaggio di pimozide, il concomitante trattamento con Citalopram e pimozide è controindicato.

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso.

Selegilina (inibitore MAO-B selettivo)

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

Litio e Triptofano

Non sono state riscontrate interazioni farmacodinamiche tra il litio e il Citalopram; tuttavia, è stato segnalato un aumento dell'effetto serotoninergico quando i farmaci SSRI vengono somministrati in associazione al litio o al triptofano. Si consiglia di usare cautela in caso di utilizzo contemporaneo di Citalopram con questi principi attivi. Il monitoraggio di routine dei livelli di litio deve essere proseguito come di consuetudine.

Prodotti medicinali serotoninergici

L'effetto serotoninergico del sumatriptan e del tramadolo può essere potenziato dagli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI); sino a quando non saranno disponibili informazioni ulteriori, l'uso contemporaneo di Citalopram e di agonisti della serotonina (o 5-HT), come il sumatriptan ed altri triptani, così come del tramadolo non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Erba di San Giovanni

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

Emorragia

È necessaria particolare cautela per quei pazienti che vengono trattati contemporaneamente con anticoagulanti, farmaci che possono influenzare la funzione delle piastrine, quali gli antinfiammatori non steroidei (o FANS), l'acido acetilsalicilico, il dipiridamolo, e la ticlopidina o altri farmaci (per esempio antipsicotici atipici, fenotiazine, antidepressivi triciclici) che possono aumentare il rischio di emorragie (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Terapia Elettroconvulsivante (ECT)

Non ci sono studi clinici che stabiliscono il rischio o il beneficio dell'uso combinato della terapia elettroconvulsiva (ECT) e il Citalopram (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d' impiego").

Alcool

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Si richiede cautela per l'uso concomitante di altri medicinali che prolungano l'intervallo QT o di farmaci che inducono ipokalemia/ipomagnesemia, poiché essi, come il Citalopram, prolungano potenzialmente l'intervallo QT. Si richiede cautela per l'uso concomitante di prodotti medicinali che inducono ipokaliemia/ipomagnesiemia poiché queste condizioni aumentano il rischio di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

Prodotti medicinali che abbassano la soglia convulsiva

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

Desipramina, Imipramina

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

Neurolettici

L'utilizzo di Citalopram non ha evidenziato alcuna interazione clinicamente rilevante con i neurolettici; tuttavia, così come per gli altri SSRI, non può essere esclusa a priori la possibilità di un'interazione farmacodinamica.

Interazioni farmacocinetiche

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

Cibo

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

Influenza di altri prodotti medicinali sulla farmacocinetica del Citalopram

La co-somministrazione con ketoconazolo (potente inibitore del CYP3A4) non cambia la farmacocinetica del Citalopram.
Uno studio di interazione farmacocinetica del litio e Citalopram non rivela alcuna interazione farmacocinetica.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Cimetidina

Cimetidina (potente inibitore CYP2D6, 3A4 e 1A2) causa un moderato aumento dei livelli medi plasmatici di Citalopram allo stato stazionario. Si raccomanda cautela quando si somministra Citalopram in combinazione con cimetidina. Possono essere necessari aggiustamenti della dose.
La somministrazione contemporanea di escitalopram (l'enantiomero attivo del Citalopram) con omeprazolo (un inibitore del CYP2C19) 30 mg una volta al giorno ha prodotto un moderato aumento (circa 50%) nelle concentrazioni plasmatiche di escitalopram.
Pertanto deve essere esercitata cautela nell'utilizzo contemporaneo di inibitori del CYP2C19 (per es. omeprazolo, esomeprazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) o cimetidina. Sulla base del controllo degli effetti indesiderati durante la somministrazione contemporanea di altra terapia può essere necessaria una riduzione nella dose di Citalopram.

Metoprololo

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

Effetti del Citalopram su altri prodotti medicinali

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

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

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

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

Desipramina, imipramina
In uno studio farmacocinetico non è stato dimostrato alcun effetto sui livelli di Citalopram o di imipramina, anche se il livello di desipramina, il metabolita primario di imipramina è risultato

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

aumentato. Quando desipramina è somministrato in combinazione con Citalopram è stato osservato un aumento della concentrazione plasmatica di desipramina. Può quindi essere necessaria una riduzione della dose di desipramina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un gran numero di dati su donne in gravidanza (più di 2500 risultati pubblicati), indicano nessuna tossicità malformativa feto/neonatale. Il Citalopram può essere usato durante la gravidanza, se clinicamente necessario, tenendo in considerazione gli aspetti menzionati di seguito.

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

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità maschile

I dati sugli animali hanno dimostrato che Citalopram può influire sulla qualità dello sperma (vedere 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.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati sono in generale, di lieve entità e di tipo transitorio. Esse si manifestano soprattutto nella prima o seconda settimana di terapia, per poi attenuarsi successivamente.
Le reazioni avverse sono presenti nella classificazione MedDRA.
Per le seguenti reazioni è stata riscontrata una correlazione dose-risposta: aumentata sudorazione, bocca secca, insonnia, sonnolenza, diarrea, nausea e affaticamento.
La tabella seguente mostra la percentuale di reazioni avverse associate con gli SSRI e/o col Citalopram e manifestatesi sia nel ≥1% dei pazienti in studi clinici controllati con placebo in doppio cieco sia nell'esperienza post –marketing.
Le classi di frequenza sono definite come segue: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, <1/10); non comune (≥ 1/1000, <1/100), raro (≥ 1/10000, <1/1000), molto raro (<1/10,000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	***Frequenza***	***Termine preferenziale***
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Ipersensibilità, reazione anafilattica
Patologie endocrine	Non nota	Inappropriata secrezione dell'ormone ADH
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito, diminuzione del peso
	Non comune	Aumento dell'appetito, aumento del peso
	Raro	Iponatremia
	Non nota	Ipokalemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Agitazione, libido diminuita, ansia, nervosismo, stato confusionale, orgasmo anormale (donne), disturbi dell'attività onirica
	Non comune	Aggressione, depersonalizzazione, allucinazione, mania
	Non nota	Attacchi di panico, bruxismo, irrequietezza, ideazione suicidaria, comportamento suicidario[1]
Patologie del sistema nervoso	Molto Comune	Sonnolenza, insonnia, cefalea
	Comune	Tremore, parestesia, vertigini, disturbi dell'attenzione
	Non comune	Sincope

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Raro	Convulsioni grande male, discinesia, alterazioni del gusto
	Non nota	Convulsioni, sindrome serotoninergica, disturbi extrapiramidali, akatisia, disturbi del movimento
Patologie dell'occhio	Non comune	Midriasi
	Non nota	Disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Bradicardia, Tachicardia
	Non nota	Prolungamento dell'Intervallo QT, aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta
Patologie vascolari	Raro	Emorragia
	Non nota	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Sbadiglio
	Non nota	Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Secchezza delle fauci, nausea
	Comune	Diarrea, vomito, stitichezza
	Non nota	Emorragia gastrointestinale (inclusa emorragia rettale)
Patologie epatobiliari	Raro	Epatite
	Non nota	Test anormali della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Sudorazione aumentata
	Comune	Prurito
	Non comune	Orticaria, alopecia, eruzione cutanea, porpora, reazione di fotosensibilità
	Non nota	Ecchimosi, angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia, artralgia
Patologie renali e urinarie	Non comune	Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Impotenza, disturbi di eiaculazione mancata eiaculazione
	Non comune	Femmine: menorragia
	Non nota	Femmine: metrorragia Maschi: priapismo, galattorrea
	Non nota	Femmine: emorragia postpartum[2]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento
	Non comune	Edema
	Raro	Piressia

Numero di pazienti: Citalopram/placebo = 1346/545

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

[1] Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati riportati durante la terapia con Citalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).
[2] L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)

Fratture ossee

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

Prolungamento dell'intervallo QT

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

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento

L'interruzione del trattamento con Return compresse (soprattutto se brusca) porta in genere a sintomi da sospensione.
Gli effetti indesiderati riportati più comunemente sono stati vertigini, disturbi del sensorio (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi.
Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto che, se non è più richiesto il trattamento con Return compresse, 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 d'impiego").

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

Tossicità

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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sintomi

Nei casi di sovradosaggio sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati: convulsioni, tachicardia, sonnolenza, allungamento dell'intervallo QT, coma, vomito, tremore, ipotensione, arresto cardiaco, nausea, sindrome da serotonina, agitazione, bradicardia, vertigini, blocco della conduzione elettrica nel cuore, prolungamento del QRS, ipertensione, midriasi, torsioni di punta, stupore, sudorazione, cianosi, iperventilazione e aritmia atrioventricolare. La rabdomiolisi è rara.
I sintomi possibili con una dose fino a 600 mg sono: stanchezza, debolezza, sedazione, tremore, nausea e tachicardia.
Con dosi superiori a 600 mg si possono verificare convulsioni entro poche ore dall'assunzione. Possono verificarsi anche alterazioni dell'ECG e, raramente, rabdomiolisi.
E' raro che il sovradosaggio sia fatale. Un paziente adulto è sopravvissuto dopo aver ingerito 5.200 mg di Citalopram.

Trattamento

Non si conoscono antidoti specifici al Citalopram. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Si devono tenere in considerazione il carbone attivo, lassativi osmotici (come il solfato di sodio) e lavanda gastrica. In presenza di compromissione dello stato di coscienza il paziente deve essere intubato. Si devono mantenere sotto controllo ECG e i segni vitali.
Somministrare ossigeno in caso di ipossia e diazepam in caso di convulsioni. È consigliabile la sorveglianza del medico per circa 24 ore, nonché un monitoraggio ECG se la dose ingerita è superiore a 600 mg. Un allargamento del complesso QRS può essere normalizzato da una infusione di NaCl ipertonica.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Citalopram è un nuovo derivato biciclico ftalenico con effetto antidepressivo.
Studi biochimici e comportamentali hanno dimostrato che l'effetto farmacodinamico del Citalopram è strettamente correlato a una potente inibizione dell'uptake della 5-HT (5-idrossitriptamina o 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 gammaaminobutirrico).
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.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 3 ore). La biodisponibilità della formulazione compresse è dell'80%.

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 ore dopo 15 ore e di 2 dopo 24 ore della 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Linearità

E' 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 ridotta velocità di metabolizzazione, sono state riscontrate un'emivita più lunga (1,5- 3,75 giorni) e una clearance diminuita (0,08-0,3 l/min); le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono due volte più elevate che nei pazienti giovani trattati con la medesima dose.

Funzionalità epatica ridotta

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

Funzionalità renale ridotta

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il farmaco non ha potere teratogeno e non influisce sulla riproduzione o sulle condizioni perinatali, non ha effetto mutageno né carcinogenetico.
I dati sugli animali hanno dimostrato che Citalopram induce una riduzione dell'indice di fertilità e dell'indice di gravidanza, una riduzione del numero di impianti, spermatozoi anormali a livelli di esposizione ben al di sopra dell'esposizione umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, copovidone, glicerolo, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, titanio diossido, ipromellosa, polietilenglicole 400.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di Al/ PVC/PVDC opaco e alluminio
Confezione da 28 compresse divisibili

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EURO-PHARMA S.r.l. Via Garzigliana, 8. 10127 Torino

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 mg compresse rivestite con film, 28 compresse divisibili - AIC n. 036792012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15.07.2006
Data del rinnovo più recente: 26.06.2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RETURN 40 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RETURN 40 mg/ml gocce orali, soluzione

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1 ml (= 20 gocce) di soluzione contiene:

Principio attivo: Citalopram cloridrato 44,48 mg pari a Citalopram 40 mg

Eccipienti con effetti noti: 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

Posologia

Sindromi depressive endogene

Adulti

RETURN 40 mg/ml gocce orali 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 tempo al fine di prevenire nuovi episodi depressivi.

Disturbi d'ansia con crisi di panico, con o senza agorafobia

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.
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 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

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.

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).

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

RETURN non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere 4.4).

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento

Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento. Quando si interrompe il trattamento con RETURN, 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 d'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.

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)

4.3 Controindicazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Età inferiore ai 18 anni.
MAO-inibitori (inibitori delle monoamino ossidasi).
La somministrazione contemporanea di inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) e MAO-inibitori può causare gravi reazioni avverse, a volte letali.
Alcuni casi si presentano con le caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica.
Citalopram non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con inibitori delle Monoamino ossidasi (I-MAO) inclusa la selegilina in dosi giornaliere superiori a 10 mg/die.
Citalopram non deve essere somministrato prima di 14 giorni dopo la loro sospensione di un I-MAO irreversibile o per il tempo specificato dopo l'interruzione di un I-MAO reversibile (RIMA) come indicato nel foglio illustrativo del RIMA.
Gli I-MAO non devono essere somministrati prima di 7 giorni dopo la sospensione del Citalopram (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").
Citalopram è controindicato in combinazione con il linezolide a meno che non ci siano macchinari per l'attenta osservazione e monitoraggio della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").
Citalopram non deve essere usato in concomitanza con il pimozide (vedere anche paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

Gli antidepressivi non devono essere utilizzati per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.
Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con 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.

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Squilibri elettrolitici come ipopotassemia e ipomagnesemia aumentano il rischio di aritmie maligne e devono essere corretti prima di iniziare il trattamento con citalopram.
Se si trattano pazienti con patologia cardiaca stabile, si deve considerare l'opportunità di effettuare un controllo ECG prima di iniziare il trattamento.
Se durante il trattamento con citalopram si dovessero presentare segni di aritmia cardiaca, il trattamento deve essere sospeso e deve essere effettuato un ECG.
Può essere consigliabile il monitoraggio dell'ECG in condizioni di metabolismo alterato con livelli di picco aumentati, es. disfunzione epatica.

Glaucoma ad Angolo Chiuso
Gli SSRIs compreso il Citalopram possono causare un effetto sulle dimensioni della pupilla provocando 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 deve quindi essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o storia di glaucoma.

Ansia paradossa
Alcuni pazienti con disturbi di panico possono manifestare sintomi di ansia intensificata all'inizio del trattamento con antidepressivi.
Queste reazioni paradosse generalmente si attenuano entro le prime due settimane dall'inizio del trattamento. Si consiglia una dose di partenza più bassa per ridurre la probabilità di effetti ansiogeni paradossi (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

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

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento del quadro clinico
La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Questo rischio persiste fino a quando non si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere attentamente controllati fino a quando non si verifichi tale miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle fasi precoci del miglioramento.

Anche altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritto RETURN possono essere associate ad un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, può esservi co-morbilità di tali patologie con la depressione maggiore. Le stesse precauzioni adottate nella terapia dei pazienti affetti da depressione maggiore devono pertanto essere adottate nella terapia dei pazienti affetti da altre patologie psichiatriche.

I pazienti con anamnesi positiva di eventi correlati al suicidio o coloro che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio della terapia, sono maggiormente a rischio maggiore di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante la terapia. Una meta-analisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e a seguito di variazioni del dosaggio, deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolar modo quelli ad alto rischio. I pazienti (e le persone che si prendono cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare ogni peggioramento clinico, comportamenti o pensieri suicidari e modifiche inusuali del comportamento e di rivolgersi immediatamente al medico curante qualora tali sintomi si presentino.

Acatisia/agitazione psicomotoria

L'uso di SSRI/SNRI è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da irrequietezza soggettivamente spiacevole od angosciante e necessità di muoversi spesso accompagnata da incapacità di sedersi o restare immobile. È più probabile che tali sintomi si presentino entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano tali sintomi, l'aumento del dosaggio può essere dannoso.

Mania

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

Attacchi epilettici

Gli attacchi epilettici sono un potenziale rischio con l'uso di farmaci antidepressivi. Citalopram deve essere interrotto in tutti i pazienti in cui si manifestano attacchi epilettici. Citalopram deve essere evitato in pazienti con epilessia instabile ed i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati. Citalopram deve essere interrotto se si verifica un aumento nella frequenza di crisi epilettiche.

Diabete

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

Sindrome serotoninergica

In rari casi è stata riportata una sindrome serotoninergica in pazienti trattati con SSRI. Un'associazione di sintomi quali agitazione, tremore, mioclono ed ipertermia può indicare lo sviluppo di questa condizione. Il trattamento con citalopram deve essere immediatamente interrotto ed iniziata una terapia sintomatica.

Medicinali serotoninergici

Citalopram non deve essere usato in associazione con prodotti medicinali con effetto serotoninergico come sumatriptan o altri triptani, tramadolo, ossitriptano e triptofano, (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").

Emorragia

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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

consigliata cautela in pazienti che assumono SSRI particolarmente in caso di uso concomitante di sostanze attive che possono influenzare la funzionalità piastrinica o altre sostanze che possono aumentare il rischio di emorragie, così pure in pazienti con anamnesi di disturbi della coagulazione (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postpartum (vedere paragrafi 4.6 e 4.8)

Terapia elettroconvulsivante (ECT)

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

Inibitori reversibili selettivi MAO-A

La combinazione del citalopram con MAO-A inibitori non è generalmente raccomandata a causa del rischio di comparsa della sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").
Per altre informazioni sul trattamento concomitante con MAO inibitori irreversibili non selettivi, vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione".

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

Erba di S. Giovanni

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso concomitante di citalopram e preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di S. Giovanni (Hypericum perforatum). Pertanto citalopram e le preparazioni contenenti l'Erba di S. Giovanni non devono essere assunte contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione").

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

Alla sospensione del trattamento è comune l'insorgenza di sintomi da sospensione in particolar modo se la sospensione è improvvisa (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"). In uno studio clinico sulla prevenzione delle ricorrenze, si sono manifestati eventi avversi nel 40% dei pazienti dopo l'interruzione del trattamento, rispetto al 20% dei pazienti che hanno continuato il trattamento con Citalopram.
Il rischio di sintomi da astinenza può dipendere da vari fattori, comprese la durata e dosaggio della terapia, e velocità di riduzione del dosaggio.
Le reazioni avverse più comunemente riportate sono: vertigini, disturbi sensoriali (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresa insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremori, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente tali sintomi sono da lievi a moderati; tuttavia, in alcuni pazienti essi possono essere di grave intensità. Essi compaiono solitamente entro i primi giorni dalla sospensione del trattamento; sono stati tuttavia riferiti casi molto rari di sintomi da astinenza in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose. In generale tali sintomi sono autolimitanti e si risolvono solitamente entro 2 settimane, sebbene in alcuni pazienti essi possano prolungarsi (2-3 mesi o più). Qualora si debba sospendere il trattamento si consiglia pertanto di

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ridurre gradualmente il dosaggio di citalopram in un periodo di varie settimane o mesi, conformemente alle necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento", paragrafo 4.2 “Posologia e modo di somministrazione”).

Psicosi

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

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.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 9 vol% di etanolo. Una dose può contenere fino a 56,67 mg 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.

Questo medicinale contiene metilparaidrossibenzoato e propilparaidrossibenzoato pertanto può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

Interazioni farmacodinamiche

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

Associazioni controindicate

Prolungamento dell’intervallo QT

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

MAO- inibitori

L’uso contemporaneo di Citalopram e MAO-inibitori può provocare gravi effetti indesiderati, incluso la sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3 “Controindicazioni”).
Sono stati riferiti casi di reazioni gravi, e talvolta fatali, in pazienti sottoposti ad un trattamento con SSRI associato ad un inibitore delle monoammino ossidasi (MAO), compresi la selegilina, un IMAO irreversibile, e la linezolide, un IMAO reversibile (non selettivo) e moclobemide (selettivo per tipo IA), ed in pazienti che avevano recentemente interrotto il trattamento con un SSRI ed avevano iniziato la terapia con un IMAO.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Alcuni casi si presentavano con caratteristiche simili a quelle della sindrome serotoninergica. I sintomi della sindrome serotoninergica includono: ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili e rapide fluttuazioni dei segni vitali, confusione, irritabilità e agitazione, tremore. Se tale condizione progredisce senza alcun intervento, può risultare fatale in seguito a rabdomiolisi, ipertermia centrale con insufficienza acuta multi-organo, delirio e coma (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

Pimozide

L'uso concomitante di Citalopram e pimozide è controindicato (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni"). La concomitante somministrazione di una dose singola di 2 mg di pimozide a volontari sani, che sono stati trattati con citalopram 40 mg/die per 11 giorni, ha causato solo un aumento nell'AUC e C_{max} di pimozide, sebbene non in modo costante nello studio. La concomitante somministrazione di citalopram e pimozide ha causato un aumento medio dell'intervallo QTc di circa 10 msec. Poiché questa interazione era già stata osservata dopo somministrazione di un basso dosaggio di pimozide, il concomitante trattamento con Citalopram e pimozide è controindicato.

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso.

Selegilina (inibitore MAO-B selettivo)

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

Litio e Triptofano

Non sono state riscontrate interazioni farmacodinamiche tra il litio e il Citalopram; tuttavia, è stato segnalato un aumento dell'effetto serotoninergico quando i farmaci SSRI vengono somministrati in associazione al litio o al triptofano. Si consiglia di usare cautela in caso di utilizzo contemporaneo di Citalopram con questi principi attivi. Il monitoraggio di routine dei livelli di litio deve essere proseguito come di consuetudine.

Prodotti medicinali serotoninergici

L'effetto serotoninergico del sumatriptan e del tramadolo può essere potenziato dagli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI); sino a quando non saranno disponibili informazioni ulteriori, l'uso contemporaneo di Citalopram e di agonisti della serotonina (o 5-HT), come il sumatriptan ed altri triptani, così come del tramadolo, non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Erba di San Giovanni

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

Emorragia

È necessaria particolare cautela per quei pazienti che vengono trattati contemporaneamente con anticoagulanti, farmaci che possono influenzare la funzione delle piastrine, quali gli antinfiammatori

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

non steroidei (o FANS), l'acido acetilsalicilico, il dipiridamolo, e la ticlopidina o altri farmaci (per esempio antipsicotici atipici, fenotiazine, antidepressivi triciclici) che possono aumentare il rischio di emorragie (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Terapia Elettroconvulsivante (ECT)

Non ci sono studi clinici che stabiliscono il rischio o il beneficio dell'uso combinato della terapia elettroconvulsiva (ECT) e il Citalopram (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d' impiego").

Alcool

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

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

Si richiede cautela per l'uso concomitante di altri medicinali che prolungano l'intervallo QT o di farmaci che inducono ipokalemia/ipomagnesemia, poiché essi, come il Citalopram, prolungano potenzialmente l'intervallo QT. Si richiede cautela per l'uso concomitante di prodotti medicinali che inducono ipokaliemia/ipomagnesiemia poiché queste condizioni aumentano il rischio di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

Prodotti medicinali che abbassano la soglia convulsiva

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

Desipramina, Imipramina

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

Neurolettici

L'utilizzo di Citalopram non ha evidenziato alcuna interazione clinicamente rilevante con i neurolettici; tuttavia, così come per gli altri SSRI, non può essere esclusa a priori la possibilità di un'interazione farmacodinamica.

Interazioni farmacocinetiche

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Cibo

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

Influenza di altri prodotti medicinali sulla farmacocinetica del Citalopram

La co-somministrazione con ketoconazolo (potente inibitore del CYP3A4) non cambia la farmacocinetica del Citalopram.
Uno studio di interazione farmacocinetica del litio e Citalopram non rivela alcuna interazione farmacocinetica.

Cimetidina

Cimetidina (potente inibitore CYP2D6, 3A4 e 1A2) causa un moderato aumento dei livelli medi plasmatici di citalopram allo stato stazionario. Si raccomanda cautela quando si somministra citalopram in combinazione con cimetidina. Possono essere necessari aggiustamenti della dose.
La somministrazione contemporanea di escitalopram (l'enantiomero attivo del Citalopram) con omeprazolo (un inibitore del CYP2C19) 30 mg una volta al giorno ha prodotto un moderato aumento (circa 50%) nelle concentrazioni plasmatiche di escitalopram.
Pertanto deve essere esercitata cautela nell'utilizzo contemporaneo di inibitori del CYP2C19 (per es. omeprazolo, esomeprazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) o cimetidina. Sulla base del controllo degli effetti indesiderati durante la somministrazione contemporanea di altra terapia può essere necessaria una riduzione nella dose di Citalopram.

Metoprololo

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

Effetti del Citalopram su altri prodotti medicinali

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

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

Levomepromazina, digoxina, carbamazepina

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono stati osservati cambiamenti o sono stati osservati solo piccoli cambiamenti privi di rilevanza clinica, quando il Citalopram è stato somministrato con substrati CYP1A2 (clozapina e teofillina) CYP2C9 (warfarin) e CYP2C19 (imipramina e mefenitoina), CYP2D6 (sparteina, imipramina, amitriptilina, risperidone) e CYP3A4 (warfarin, carbamazepina (e il suo metabolita carbamazepina epossido) e triazolam). Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra il Citalopram e la levopromazina, o la digossina (che indicano che il Citalopram né induce né inibisce la glicoproteina P).

Desipramina, imipramina

In uno studio farmacocinetico non è stato dimostrato alcun effetto sui livelli di citalopram o di imipramina, anche se il livello di desipramina, il metabolita primario di imipramina è risultato aumentato. Quando desipramina è somministrato in combinazione con citalopram è stato osservato un aumento della concentrazione plasmatica di desipramina. Può quindi essere necessaria una riduzione della dose di desipramina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un gran numero di dati su donne in gravidanza (più di 2500 risultati pubblicati), indicano nessuna tossicità malformativa feto/neonatale. Il Citalopram può essere usato durante la gravidanza, se clinicamente necessario, tenendo in considerazione gli aspetti menzionati di seguito.

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

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

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

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

Allattamento

Citalopram viene escreto nel latte materno. Si stima che i neonati che vengono allattati ricevano circa il 5% relativo alla dose giornaliera assunta dalla madre (in mg/kg). Solo eventi di lieve entità sono

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

stati osservati nei neonati. Comunque, le informazioni esistenti sono insufficienti per valutare il rischio nei bambini. Si raccomanda cautela.

Fertilità maschile

I dati sugli animali hanno dimostrato che Citalopram può influire sulla qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3).
Nell'uomo, segnalazioni provenienti da pazienti trattati con SSRI hanno dimostrato che l'effetto sulla qualità dello sperma è reversibile.
Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

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

Citalopram ha una minore o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.
Gli psicofarmaci possono ridurre la capacità di giudizio e la reattività nelle situazioni di emergenza. Bisogna informare i pazienti di tali effetti e avvertirli che può esserne influenzata la loro capacità di guidare un'automobile o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati con il Citalopram sono in generale, di lieve entità e di tipo transitorio. Essi si manifestano soprattutto nella prima o seconda settimana di terapia, per poi attenuarsi successivamente. Le reazioni avverse sono presenti nella classificazione MedDRA.
Per le seguenti reazioni è stata riscontrata una correlazione dose-risposta: aumentata sudorazione, bocca secca, insonnia, sonnolenza, diarrea, nausea e affaticamento.
La tabella seguente mostra la percentuale di reazioni avverse associate con gli SSRI e/o col Citalopram e manifestatesi sia nel ≥1% dei pazienti in studi clinici controllati con placebo in doppio cieco sia nell'esperienza post –marketing. Le classi di frequenza sono definite come segue: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, <1/10); non comune (≥ 1/.1000, <1/100), raro (≥ 1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	*Frequenza*	*Termine preferenziale*
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Ipersensibilità, reazione anafilattica
Patologie endocrine	Non nota	Inappropriata secrezione dell'ormone ADH
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito, diminuzione del peso
	Non comune	Aumento dell'appetito, aumento del peso
	Raro	Iponatremia
	Non nota	Ipokalemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Agitazione, libido diminuita, ansia, nervosismo, stato confusionale, orgasmo anormale (donne), disturbi dell'attività onirica
	Non comune	Aggressione, depersonalizzazione, allucinazione, mania
	Non nota	Attacchi di panico, bruxismo, irrequietezza, ideazione suicidaria, comportamento suicidario[1]
Patologie del sistema nervoso	Molto Comune	Sonnolenza, insonnia, cefalea.
	Comune	Tremore, parestesia, vertigini, disturbi dell'attenzione
	Non comune	Sincope
	Raro	Convulsioni grande male, discinesia, alterazioni del gusto
	Non nota	Convulsioni, sindrome serotoninergica, disturbi extrapiramidali, akatisia, disturbi del movimento
Patologie dell'occhio	Non comune	Midriasi
	Non nota	Disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Bradicardia, Tachicardia
	Non nota	Prolungamento dell'Intervallo QT aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta
Patologie vascolari	Raro	Emorragia
	Non nota	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie,	Comune	Sbadiglio

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

toraciche e mediastiniche	Non nota	Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Secchezza delle fauci, nausea
	Comune	Diarrea, vomito, stitichezza
	Non nota	Emorragia gastrointestinale (inclusa emorragia rettale)
Patologie epatobiliari	Raro	Epatite
	Non nota	Test anormali della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Sudorazione aumentata
	Comune	Prurito
	Non comune	Orticaria, alopecia, eruzione cutanea, porpora, reazione di fotosensibilità
	Non nota	Ecchimosi, angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia, artralgia
Patologie renali e urinarie	Non comune	Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Impotenza, disturbi di eiaculazione mancata eiaculazione
	Non comune	Femmine: menorragia
	Non nota	Femmine: metrorragia Maschi: priapismo, galattorrea
	Non nota	Femmine: emorragia postpartum[2]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento
	Non comune	Edema
	Raro	Piressia

Numero di pazienti: Citalopram/placebo = 1346/545
[1] Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati riportati durante la terapia con Citalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).
[2] L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)

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

Prolungamento dell'intervallo QT
Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con 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).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento

L'interruzione del trattamento con Citalopram (soprattutto se brusca) porta in genere a sintomi da sospensione.
Gli effetti indesiderati riportati più comunemente sono stati vertigini, disturbi del sensorio (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi.
Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto che, se non è più richiesto il trattamento con Return, vi sia una graduale interruzione, condotta tramite un decremento graduale della dose (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" e 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

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

4.9 Sovradosaggio

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

Tossicità

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

Sintomi

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

I sintomi possibili con una dose fino a 600 mg sono: stanchezza, debolezza, sedazione, tremore, nausea e tachicardia.
Con dosi superiori a 600 mg si possono verificare convulsioni entro poche ore dall'assunzione. Possono verificarsi anche alterazioni dell'ECG e, raramente, rabdomiolisi.
E' raro che il sovradosaggio sia fatale. Un paziente adulto è sopravvissuto dopo aver ingerito 5.200 mg di Citalopram.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Trattamento

Non si conoscono antidoti specifici al Citalopram. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Si devono tenere in considerazione il carbone attivo, lassativi osmotici (come il solfato di sodio) e lavanda gastrica. In presenza di compromissione dello stato di coscienza il paziente deve essere intubato. Si devono mantenere sotto controllo ECG e i segni vitali.
Somministrare ossigeno in caso di ipossia e diazepam in caso di convulsioni. È consigliabile la sorveglianza del medico per circa 24 ore, nonché un monitoraggio ECG se la dose ingerita è superiore a 600 mg. Un allargamento del complesso QRS può essere normalizzato da una infusione di NaCl ipertonica.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; Codice ATC: N06AB04.

Citalopram è un nuovo derivato biciclico ftalenico con effetto antidepressivo.
Studi biochimici e comportamentali hanno dimostrato che l'effetto farmacodinamico del Citalopram è strettamente correlato ad una potente inibizione dell'uptake della 5-HT (5-idrossitriptamina=serotonina).
Citalopram non ha effetto sull'uptake della NA (noradrenalina) ed è quindi l'inibitore più selettivo dell'uptake della serotonina finora descritto, come dimostrato dal rapporto pari a 5000 tra le concentrazioni inibenti l'uptake della NA e della serotonina.
Citalopram non presenta alcuna influenza sull'uptake della DA (dopamina) o del GABA (acido gammaaminobutirrico).
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 all'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).

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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, 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il farmaco non ha potere teratogeno e non influisce sulla riproduzione o sulle condizioni perinatali, non ha effetto mutagenico né carcinogenetico.
I dati sugli animali hanno dimostrato che Citalopram induce una riduzione dell'indice di fertilità e dell'indice di gravidanza, una riduzione del 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, metilcellulosa, acqua purificata.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25° C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

15 ml in flacone di vetro scuro.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EURO-PHARMA S.r.l. Via Garzigliana n. 8- 10127 Torino

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

40 mg/ml gocce orali, soluzione - Flacone 15 ml - AIC n. 036792036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15.07.2006
Data del rinnovo più recente: 26.06.2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).