

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Citalopram Ranbaxy 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene citalopram bromidrato equivalente a 10 mg di citalopram.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse biconvesse, bianco-biancastro, rotonde, rivestite con film, con impresso "10" su di un lato e lisce sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle sindromi depressive in fase iniziale e come mantenimento delle ricadute e delle ricorrenze.

Citalopram Ranbaxy è indicato anche per il trattamento delle crisi di panico con o senza agorafobia.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Citalopram Ranbaxy compresse deve essere somministrato come dose singola giornaliera. Le compresse di Citalopram possono essere assunte in qualunque momento del giorno, con o senza cibo con del fluido.

Adulti

Episodi di depressione maggiore

Citalopram deve essere somministrato come dose singola orale di 20 mg/die. Sulla base della risposta individuale del paziente la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 40 mg/die.

In genere, il miglioramento nei pazienti inizia dopo una settimana, ma diventa evidente solo dalla seconda settimana di trattamento.

Come con tutti i medicinali antidepressivi, la dose deve essere rivista e aggiustata, se necessario, entro 3-4 settimane dall'inizio della terapia e in seguito come giudicato clinicamente appropriato. Sebbene ad alte dosi si

possa verificare un potenziale aumento di effetti indesiderati, se dopo alcune settimane alla dose raccomandata la risposta individuale non risulta sufficiente, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento della dose fino ad un massimo di 40 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Gli aggiustamenti della dose devono essere effettuati con cautela sulla base della risposta individuale del paziente, per mantenere il paziente alla dose effettiva più bassa.

I pazienti affetti da depressione devono essere trattati per un periodo sufficiente di tempo di almeno 6 mesi per assicurarsi che siano liberi dai sintomi.

Crisi di panico

Adulti

Si raccomanda una singola dose orale giornaliera di 10 mg per la prima settimana prima di aumentare la dose a 20 mg/die. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 40 mg/die. La massima efficacia si raggiunge dopo 3 mesi.

I pazienti devono essere trattati con una dose iniziale di 10 mg al giorno e la dose può essere aumentata di 10 mg alla volta secondo la risposta individuale del paziente fino alla dose raccomandata. Si raccomanda una bassa dose iniziale di partenza per ridurre al minimo il potenziale peggioramento delle crisi di panico, che in genere sono note apparire all'inizio del trattamento di questo disturbo. Sebbene ad alte dosi si possa verificare un potenziale aumento di effetti indesiderati, se dopo alcune settimane alla dose raccomandata la risposta individuale non risulta sufficiente, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento della dose fino ad un massimo di 40 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Gli aggiustamenti della dose devono essere effettuati con cautela sulla base della risposta individuale del paziente, per mantenere il paziente alla dose effettiva più bassa.

I pazienti che soffrono di crisi di panico devono essere trattati per un periodo sufficiente di tempo per assicurarsi che siano liberi dai sintomi. Questo periodo può durare diversi mesi o anche di più.

Pazienti anziani (di età maggiore di 65 anni)

Trattamento di episodi di depressione maggiore

Nei pazienti anziani la dose raccomandata deve essere ridotta della metà, per esempio 10 - 20 mg/die. La dose massima raccomandata negli anziani è di 20 mg/die.

Popolazione pediatrica

Citalopram Ranbaxy non deve essere usato nel trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.4).

Ridotta funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata si raccomanda una dose iniziale di 10 mg al giorno nelle 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. Nei pazienti con

ridotta funzionalità epatica grave si consiglia cautela e molta più attenzione nella titolazione della dose (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere clinicamente monitorati.

Ridotta funzionalità renale

Un aggiustamento della dose non è necessario in pazienti con disfunzioni renali lievi o moderate. Non sono disponibili informazioni in caso di grave compromissione renale (clearance della creatinina <20 ml/min).

Sintomi da astinenza osservati a seguito dell'interruzione con citalopram

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

Se si manifestano sintomi non tollerabili, a seguito della riduzione della dose o al momento dell'interruzione del trattamento, 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.

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).

Modo di somministrazione

Citalopram Ranbaxy compresse deve essere somministrato come dose singola giornaliera. Le compresse di Citalopram possono essere assunte in qualunque momento del giorno, con o senza cibo, con del fluido.

4.3. Controindicazioni

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

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).

Inibitori delle Monoamino-ossidasi (IMAO)

Il citalopram non deve essere usato in combinazione con inibitori della monoamino-ossidasi (IMAO). Alcuni casi presentavano un quadro simile alla sindrome da serotonina. Il citalopram non deve essere somministrato a pazienti che assumono MAO-inibitori, inclusa la selegilina, in dosi giornaliere superiori ai 10 mg.

Il citalopram non deve essere somministrato per 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un MAO-inibitore irreversibile o per il tempo indicato dopo l'interruzione del trattamento con un MAO- inibitore reversibile (RIMA), come riportato nelle prescrizioni dei RIMA. Devono intercorrere almeno 7 giorni tra l'interruzione del trattamento con citalopram e l'inizio di una terapia con IMAO o RIMA (vedere paragrafo 4.5).

Casi di reazioni gravi e talvolta fatali sono stati riportati in pazienti trattati con un SSRI selettivo in associazione con IMAO, incluso l'IMAO selettivo selegilina e l'IMAO reversibile moclobemide e in pazienti che avevano recentemente sospeso un SSRI e iniziato un IMAO.

I sintomi di un'interazione con gli IMAO includono: iperpiressia, rigidità, mioclono, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili rapide fluttuazioni dei parametri vitali, cambiamenti dello stato mentale che includono confusione, irritabilità ed estrema agitazione che può evolvere fino al delirio e al coma.

È controindicato l'uso del citalopram in combinazione con il linezolid se non vi sono strutture per la stretta sorveglianza e il monitoraggio della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.5).

Il citalopram non deve essere usato in combinazione con pimozide (vedere anche paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Trattamento dei pazienti anziani e dei pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica: vedere paragrafo 4.2

Popolazione pediatrica (bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni)

Gli antidepressivi come il citalopram non devono essere usati nel trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio, pensieri suicidi) ed ostilità (principalmente aggressività, comportamento oppositivo e collera) sono stati più frequentemente osservati, in studi clinici, in bambini ed adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se, sulla base della necessità clinica, ciononostante viene presa la decisione di iniziare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato per quanto riguarda la comparsa di sintomi suicidi. Inoltre mancano dati di sicurezza a

lungo termine in bambini ed adolescenti relativi a crescita, maturazione e sviluppo cognitivo e comportamentale.

Ansia paradossa

Alcuni pazienti con crisi di panico possono sperimentare sintomi di ansia intensificata all'inizio del trattamento con antidepressivi. Queste reazioni ansiogene paradosse normalmente cessano entro le prime due settimane di trattamento. Si consiglia una dose iniziale bassa, per ridurre la possibilità di un effetto ansiogeno paradossale iniziale (vedere paragrafo 4.2).

Iponatriemia

Iponatriemia, probabilmente dovuta ad una inadeguata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) è stata segnalata come una rara reazione avversa all'uso di SSRI e generalmente reversibile dopo l'interruzione della terapia. Le pazienti anziane sembrano essere a rischio particolarmente alto.

Suicidio/pensieri suicidi o peggioramento clinico

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

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

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

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

Pazienti anziani

Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Ridotta funzionalità renale ed epatica

Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica (vedere paragrafo 4.2).

Non è raccomandato l'uso di citalopram in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) poiché non sono disponibili informazioni a riguardo sull'uso in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Nei casi di compromissione della funzionalità epatica si raccomanda una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2) ed un attento monitoraggio della funzionalità epatica.

Acatisia/ irrequietezza psicomotoria

L'uso di citalopram è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una individuale non piacevole o angosciante irrequietezza e bisogno di muoversi spesso accompagnato da un'incapacità a stare seduto o rimanere in piedi. È più facile che si verifichi entro le prime settimane di trattamento. Un aumento della dose nei pazienti che sviluppano questi sintomi può essere dannoso e può essere necessario rivalutare l'uso del citalopram.

Mania

Il citalopram deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di mania/ipomania. Nei pazienti con disturbi maniaco-depressivi può verificarsi un cambiamento verso la fase maniacale. La somministrazione di citalopram deve essere interrotta se il paziente entra in una fase maniacale.

Attacchi epilettici

Gli attacchi epilettici sono un potenziale rischio a seguito dell'uso di farmaci antidepressivi. La somministrazione di citalopram deve essere interrotta se nel paziente si manifesta un attacco epilettico. La somministrazione di citalopram deve essere evitata in pazienti con epilessia instabile ed i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati. La somministrazione di citalopram deve essere interrotta se si verifica un aumento nella frequenza di crisi epilettiche.

Sindrome serotoninergica

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

Medicinali con effetto serotoninergico

Il citalopram non deve essere usato in associazione con medicinali con effetto serotoninergico come tramadolo, triptofano, oxitriptano, sumatriptan o altri triptani.

Erba di San Giovanni

Un aumento degli effetti serotoninergici, come la sindrome serotoninergica, può verificarsi durante l'uso concomitante di citalopram e preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Pertanto il citalopram e le preparazioni contenenti Erba di San Giovanni non devono essere assunte contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

Psicosi

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

Diabete

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

Glaucoma ad angolo chiuso

Gli SSRI, compreso il citalopram, possono avere effetto sul diametro della pupilla con conseguente midriasi. Questo effetto midriatico può ridurre l'angolo visivo con conseguente aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, in particolare in pazienti predisposti. Il citalopram deve pertanto essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o anamnesi di glaucoma.

Emorragie

Con gli SSRI sono stati segnalati prolungamenti del tempo di sanguinamento e/o anomalie della coagulazione quali ecchimosi e porpora, emorragie ginecologiche, sanguinamento gastrointestinale ed altri sanguinamenti cutanei e mucosi (vedere paragrafo 4.8). Cautela è consigliata nei pazienti che assumono citalopram in particolare in caso di uso concomitante di anticoagulanti orali, principi attivi noti per influenzare la funzionalità piastrinica o altri principi attivi che possono aumentare il rischio di emorragie (per es.: antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico e medicinali anti-infiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipiridamolo e così pure nei pazienti con anamnesi di disturbi della coagulazione (vedere paragrafo 4.5).

Terapia elettroconvulsiva (TEC)

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

Prolungamento dell'intervallo QT

Citalopram è risultato causare un prolungamento dose dipendente dell'intervallo QT. Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassiemia o

con un preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 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 ipomagnesiemia 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.

Inibitori delle Monoamino-ossidasi (IMAO)

Gli IMAO non devono essere usati in combinazione con gli SSRI (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori selettivi reversibili delle Monoamino-ossidasi (IMAO)

L'uso combinato di citalopram con gli IMAO-A non è generalmente raccomandato a causa del rischio di insorgenza della sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.5).

Per informazioni sul trattamento concomitante con inibitori non selettivi irreversibili delle Monoamino-ossidasi vedere paragrafo 4.5.

Sintomi da astinenza riscontrati dopo l'interruzione del trattamento con citalopram

Sintomi da astinenza sono comuni quando viene interrotto il trattamento con citalopram, in particolare a seguito di una interruzione improvvisa (vedere paragrafo 4.8). In uno studio clinico sulla prevenzione delle ricadute con citalopram, reazioni avverse dopo l'interruzione del trattamento sono state osservate nel 40% dei pazienti contro il 20% di pazienti che continuavano ad assumere citalopram.

Il rischio della comparsa di sintomi da astinenza dipende da numerosi fattori inclusi la durata e la dose della terapia e la velocità con cui viene ridotto il dosaggio.

I sintomi più comuni includono: capogiri, disturbi sensoriali (incluse parestesie), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione e ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, emicrania, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi della vista. Generalmente questi sintomi sono da lievi a moderati, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi. Questi sintomi si manifestano normalmente entro i primi giorni dall'interruzione del trattamento, tuttavia vi sono stati casi molto rari

dell'insorgenza di questi sintomi in pazienti che hanno inavvertitamente dimenticato di prendere una dose.

Generalmente questi sintomi sono autolimitanti e scompaiono entro 2 settimane, tuttavia possono prolungarsi in alcuni individui (2 -3 mesi o più).

Pertanto, se si deve interrompere il trattamento, si consiglia di ridurre la dose di citalopram gradualmente lungo periodi di alcune settimane o un mese, in base alle necessità del paziente (vedere "Sintomi da astinenza riscontrati dopo l'interruzione del trattamento con citalopram", paragrafo 4.2).

Eccipienti

Le compresse contengono lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza della lattasi di Lapp o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Sono stati osservati alcuni casi a livello farmacodinamico di sindrome serotoninergica con citalopram, moclobemide e buspirone.

Associazioni controindicate

Inibitori delle Monoamino-ossidasi (IMAO)

La somministrazione contemporanea di citalopram e MAO-inibitori può causare gravi effetti indesiderati, inclusa la sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3).

Sono state osservate reazioni gravi e in alcuni casi fatali nei pazienti che assumono un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) in combinazione con un IMAO, inclusi il MAO-inibitore irreversibile selegilina e i MAO-inibitori reversibili linezolid e moclobemide e nei pazienti che hanno recentemente interrotto il trattamento con SSRI e hanno iniziato ad assumere MAO-inibitori.

Alcuni casi hanno presentato sintomi simili a quelli della sindrome serotoninergica.

I sintomi dati dall'interazione di un principio attivo con un MAO-inibitore sono: agitazione, tremore, mioclono e ipertermia.

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.

Pimozide

La somministrazione contemporanea di una singola dose di 2 mg di pimozide a pazienti trattati con citalopram racemico 40 mg/die per 11 giorni ha causato un aumento di AUC e C_{max} della pimozide, sebbene non consistente lungo tutto il periodo dello studio. La somministrazione contemporanea di pimozide e citalopram ha portato un incremento medio dell'intervallo QTc di circa 10msec. A causa dell'interazione osservata ad una bassa dose di pimozide, la somministrazione concomitante di citalopram e pimozide è controindicata

Associazioni che richiedono precauzioni di impiego

Selegilina (MAO-B inibitore selettivo)

Uno studio di interazione farmacocinetica/farmacodinamica sulla somministrazione concomitante di citalopram (20 mg/die) e selegilina (un MAO-B inibitore selettivo) non ha mostrato alcuna interazione clinica rilevante. L'uso concomitante di citalopram e selegilina (in dosi maggiori a 10 mg/die) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Farmaci serotoninergici

Litio e triptofano

Nessuno studio clinico ha mostrato interazioni farmacodinamiche quando il citalopram è stato somministrato in concomitanza con il litio. Tuttavia è stato osservato un aumento degli effetti quando gli SSRI sono stati somministrati con il litio o il triptofano e pertanto l'uso contemporaneo di citalopram con questi medicinali deve essere effettuato con cautela. Un monitoraggio di routine dei livelli del litio deve essere continuato normalmente.

L'associazione con farmaci serotoninergici (ad esempio: tramadolo, destrometorfano, petidina, triptofano, oxitriptano, sumatriptan e altri triptani) può condurre ad un aumento degli effetti associati al 5-HT e sindrome serotoninergica.

L'uso contemporaneo di citalopram e 5-HT agonisti, come sumatriptan e altri triptani, non è raccomandato fino a quando non saranno disponibili ulteriori informazioni (vedere paragrafo 4.4).

Erba di San Giovanni

Possono comparire interazioni dinamiche tra gli SSRI e le preparazioni erboristiche contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), con conseguente aumento degli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4). Non sono state studiate interazioni farmacocinetiche.

Emorragie

Si richiede cautela nei pazienti trattati contemporaneamente con anticoagulanti, medicinali che influenzano la funzione piastrinica, come farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), acido acetilsalicilico, dipiridamolo,

ticlopidina e altri medicinali (per esempio antipsicotici atipici) che possono aumentare il rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4).

Terapia elettroconvulsiva (TEC)

Non vi sono studi clinici che stabiliscano un rischio o un beneficio a seguito di un uso contemporaneo della terapia elettroconvulsiva (TEC) e citalopram (vedere paragrafo 4.4).

Alcool

Non sono state evidenziate interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra citalopram ed alcool. Tuttavia, l'associazione tra alcool e citalopram non è consigliabile.

Medicinali che inducono ipokaliemia/ipomagnesiemia

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

Medicinali che abbassano la soglia epilettica

Gli SSRI possono abbassare la soglia epilettica. Si richiede cautela quando si effettua un uso contemporaneo con altri medicinali in grado di abbassare la soglia epilettica (per esempio antidepressivi [SSRI], neurolettici [butirofenone e tioxanteni], meflochina, bupropione e tramadolo).

Interazioni farmacocinetiche

La biotrasformazione di citalopram in demetilcitalopram è mediata da CYP2C19 (circa il 38%), CYP3A4 (circa il 31%) e CYP2D6 (circa il 31%) e dagli isoenzimi del sistema citocromo P450. Il fatto che il citalopram sia metabolizzato da più di un sistema CYP significa che l'inibizione della sua biotrasformazione è meno probabile poiché l'inibizione di un enzima può essere compensata da un altro. Pertanto la somministrazione simultanea di citalopram con altri medicinali nella pratica clinica ha una probabilità molto bassa di produrre interazioni farmacocinetiche con i medicinali.

Cibo

L'assorbimento e le altre proprietà farmacocinetiche del citalopram non sono risultate influenzate dal cibo.

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica del citalopram

La co-somministrazione con ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) non ha portato cambiamenti della farmacocinetica di citalopram.

Uno studio sulle interazioni farmacocinetiche tra il litio e citalopram non ha mostrato alcuna interazione farmacocinetica (vedere anche sopra).

Cimetidina

La Cimetidina, un noto inibitore enzimatico, 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 concomitante di escitalopram (l'enantiomero attivo del citalopram) con 30 mg di omeprazolo una volta al giorno (un inibitore del CYP2C19) ha portato ad un moderato (circa il 50%) aumento delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram. Pertanto, si deve usare cautela quando viene utilizzato in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (ad esempio omeprazolo, esomeprazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina).

Metoprololo

L'escitalopram (l'enantiomero attivo del citalopram) è un inibitore dell'enzima CYP2D6. Si deve usare cautela quando citalopram è co-somministrato con medicinali che sono principalmente metabolizzati da questo enzima e che hanno un ristretto indice terapeutico, per esempio flecainide, propafenone e metoprololo (quando usato per l'insufficienza cardiaca), o alcuni medicinali che agiscono sul sistema nervoso centrale che sono principalmente metabolizzati da CYP2D6, come antidepressivi quali desipramina, clomipramina e nortriptilina o antipsicotici come risperidone, tioridazina e aloperidolo. L'aggiustamento della dose può essere necessario.

L'associazione di citalopram e metoprololo comporta un raddoppiamento dei livelli plasmatici di metoprololo. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla pressione sanguigna o sulla frequenza cardiaca.

Effetti del citalopram su altri medicinali

Uno studio d'interazione farmacocinetica/farmacodinamica sulla co-somministrazione di citalopram e metoprololo (un substrato di CYP2D6) ha mostrato un raddoppiamento delle concentrazioni di metoprololo. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla pressione sanguigna o sulla frequenza cardiaca di volontari sani.

Il citalopram e il demetilcitalopram sono inibitori trascurabili di CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4 e solo deboli inibitori di CYP1A2, CYP2C19 e CYP2D6 se paragonati ad altri SSRI riconosciuti come importanti inibitori.

Levomepromazina, digossina, carbamazepina

Sono state osservate interazioni farmacocinetiche nulle o molto piccole ma di nessuna rilevanza clinica tra citalopram e i substrati del CYP1A2 (clozapina e teofillina), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramina e mefenitoina), CYP2D6 (sparteina, imipramina, amitriptilina, risperidone) e CYP3A4 (warfarin, carbamazepina [e i suoi metaboliti carbamazepina epossido] e triazolam).

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra citalopram e levomepromazina o digossina (ciò indica che il citalopram non induce né inibisce la P-glicoproteina).

Desipramina, imipramina

In un studio farmacocinetico non sono stati osservati effetti sui livelli di citalopram o imipramina, sebbene i livelli di desipramina, il primo metabolita dell'imipramina, erano aumentati. Quando la desipramina è associata a citalopram, si osserva un aumento della concentrazione di desipramina nel plasma. Può essere necessaria una riduzione della dose di desipramina.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dati pubblicati relativi a donne in gravidanza (più di 2500 risultati osservati) non hanno mostrato malformazioni fetali o tossicità neonatale. Tuttavia il citalopram non deve essere usato durante la gravidanza se non quando chiaramente necessario e solo dopo un'attenta considerazione del rischio/beneficio.

I neonati devono essere tenuti sotto osservazione se l'uso materno di citalopram continua nelle ultime fasi della gravidanza, in particolare nel terzo trimestre. L'interruzione improvvisa deve essere evitata durante la gravidanza.

I seguenti sintomi possono verificarsi nei neonati dopo l'uso di SSRI/SNRI da parte della madre durante gli stadi più avanzati della gravidanza: difficoltà respiratoria, cianosi, apnea, convulsioni, instabilità della temperatura, difficoltà ad alimentarsi, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto continuo, sonnolenza e difficoltà ad addormentarsi. Questi sintomi possono essere dovuti a effetti serotoninergici o a sindrome da astinenza. Nella maggior parte dei casi le complicazioni iniziano immediatamente o subito (<24 ore) dopo il parto.

Dati epidemiologici indicano che l'uso di farmaci SSRI durante la gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (IPPN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi per 1000 gravidanze. Nella popolazione in generale si sono verificati da 1 a 2 casi di IPPN su 1000 gravidanze.

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva, ma non hanno indicato effetti dannosi diretti rispetto a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Il citalopram viene escreto nel latte materno. Si ritiene che il lattante assuma circa il 5% del peso correlato alla dose giornaliera della madre (in mg/kg). Nei neonati non sono stati osservati eventi, o sono stati osservati solo eventi minori. Tuttavia, le informazioni esistenti sono insufficienti per la valutazione del rischio per il bambino. Si raccomanda cautela. Se il trattamento con citalopram è considerato necessario, si deve prendere in considerazione l'interruzione dell'allattamento al seno.

Fertilità maschile

I dati sugli animali hanno dimostrato che il 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 alcun impatto sulla fertilità.

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

Il citalopram ha un'influenza bassa o moderata sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I medicinali psicoattivi possono ridurre la capacità di giudizio e di reazione alle emergenze.

I pazienti devono essere avvertiti di questi effetti e che la loro abilità a guidare auto e ad operare con macchinari ne può essere influenzata.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati con citalopram sono in genere lievi e transitori. Essi sono più frequenti durante la prima o le prime due settimane di trattamento e di solito si attenuano successivamente. Gli effetti indesiderati sono descritti secondo la classificazione sistemica organica MedDRA.

Per i seguenti effetti indesiderati è stata osservata una relazione dose-risposta: aumentata sudorazione, secchezza della bocca, insonnia, sonnolenza, diarrea, nausea e stanchezza.

La tabella che segue mostra la percentuale di effetti indesiderati associati agli SSRI e/o citalopram osservato in studi con $\geq 1\%$ dei pazienti in doppio cieco, controllati con placebo, o nel periodo post-marketing.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota: trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni allergiche

Molto raro: reazioni anafilattoidi

Non nota: ipersensibilità, reazione anafilattica.

Disturbi endocrini

Molto raro: prolattinemia

Non nota: secrezione inappropriata di ADH.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: diminuzione dell'appetito, perdita di peso

Non comune: aumento dell'appetito, aumento di peso

Raro: iponatriemia

Non nota: ipokaliemia.

Disturbi psichiatrici

Comune: agitazione, nervosismo, disturbi del sonno, orgasmo anormale (donna), sogni anomali, amnesia, ansia, diminuzione della libido, apatia e confusione

Non comune: aggressività, allucinazioni, manie, depersonalizzazione, euforia e aumento della libido

Non nota: attacchi di panico (questi sintomi possono essere dovuti alla patologia esistente), bruxismo, agitazione, pensieri suicidi, comportamento suicida¹.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: sonnolenza, cefalea, capogiri, insonnia

Comune: emicrania, tremore, capogori, disturbi dell'attenzione e parestesia

Non comune: sincope

Raro: crisi convulsive di tipo "grande male", discinesia, alterazioni del gusto

Non nota: convulsioni, sindrome serotoninergica, disturbi extrapiramidali, acatisia, disturbi del movimento.

Patologie dell'occhio

Molto comune: disturbi di accomodazione visiva

Comune: anomalie della visione

Non comuni: midriasi (che può portare a glaucoma ad angolo stretto), vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)

Non nota: disturbi della vista.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: tinnito.

Patologie cardiache

Molto comune: palpitazioni

Non comune: bradicardia, tachicardia

Molto raro: aritmie sopraventricolari e ventricolari

Non nota: aritmie ventricolari, inclusa torsione di punta, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma

Patologie vascolari

Comune: ipotensione, ipertensione

Raro: emorragia

Non nota: ipotensione ortostatica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: rinite, sinusite e sbadigli

Non comune: tosse
Non nota: epistassi.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea, secchezza della bocca
Comune: dispepsia, diarrea, vomito, costipazione, dolore addominale, flatulenza e aumento della salivazione
Non nota: emorragia gastrointestinale (compresa emorragia rettale).

Patologie epatobiliari

Raro: epatite
Non nota: test anormali della funzionalità epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: aumento della sudorazione
Comune: prurito
Non comune: orticaria, alopecia, eruzione cutanea, porpora, reazioni di fotosensibilità
Non nota: ecchimosi, angioedema.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia, artralgia.

Patologie renali e urinarie

Comune: disturbi della minzione e poliuria
Non comune: ritenzione urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: mancata eiaculazione, problemi di eiaculazione, dismenorrea e impotenza
Non comuni: Donne: menorragia
Non nota: Donne: metrorragia
Uomini: priapismo, galattorrea.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: astenia
Comune: affaticamento
Non comune: malessere, edema
Raro: piressia.

¹Casi di pensieri e comportamenti suicidi sono stati riportati durante il trattamento con citalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Frattura delle ossa

Studi epidemiologici, principalmente condotti in pazienti di età uguale o superiore a 50 anni, mostrano un aumentato rischio di frattura delle ossa nei

pazienti che assumono SSRI e TCAs. Il meccanismo che determina questo rischio non è noto.

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 astinenza osservati in seguito ad interruzione del trattamento con citalopram

L'interruzione di citalopram (soprattutto se brusca) porta in genere a sintomi da astinenza. Le reazioni più comunemente riportate sono: capogiri, disturbi sensoriali (inclusa 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.

Questi eventi sono generalmente da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia, in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Pertanto si consiglia, quando il trattamento citalopram non è più necessario, che l'interruzione venga effettuata tramite la graduale diminuzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Tossicità

Dati clinici completi relativi al sovradosaggio di citalopram sono limitati e molti casi riguardano sovradosaggi dovuti ad un uso contemporaneo con altri medicinali/alcool. Il citalopram è stato somministrato a pazienti con potenziale rischio di suicidio e sono stati riportati casi di tentativi di suicidio. Spesso mancano dettagli relativi alla dose esatta. Casi mortali di sovradosaggio sono stati riportati con il citalopram da solo; tuttavia la maggior parte dei casi letali riguardava sovradosaggi di medicinali co-somministrati. La dose letale non è nota. Pazienti sono sopravvissuti all'ingestione fino a 2 g di citalopram. Gli effetti sono potenziati dall'alcol assunto contemporaneamente e vi è una potenziale interazione con IMAO e antidepressivi triciclici.

Sintomi

I seguenti sintomi sono stati riportati nei casi di sovradosaggio di citalopram: nausea, dormiveglia, distonia, convulsioni, tachicardia, sonnolenza, prolungamento dell'intervallo QT, coma, vomito, tremore, ipotensione, arresto cardiaco, sindrome serotoninergica, agitazione, bradicardia, capogiri, blocco di branca, prolungamento del QRS, ipertensione, midriasi, torsione di punta, stupore, sudorazione, cianosi, iperventilazione, iperpiressia e aritmie atriali e ventricolari. Raramente, i sintomi da "sindrome serotoninergica" possono comparire in caso di grave intossicazione. Questo comprende l'alterazione dello stato mentale, iperattività neuromuscolare e instabilità autonoma. Possono verificarsi iperpiressia e aumento della creatinemia sierica. La rhabdomiolisi è rara.

Gestione

Non è disponibile un antidoto specifico per il citalopram. Il trattamento è sintomatico e di supporto e comprende il mantenimento dell'apertura delle vie aeree e monitoraggio dell'ECG e dei segni vitali fino a quando non sono stabili. Se la dose assunta del medicinale è elevata e l'ingestione è recente, può essere presa in considerazione la lavanda gastrica (se il paziente ha perso coscienza, prima deve essere eseguita l'intubazione).

Si deve tenere in considerazione il carbone attivo in adulti e bambini che hanno ingerito più di 5mg/kg di peso corporeo entro un'ora. Il carbone attivo dato mezz'ora dopo l'assunzione di citalopram ha mostrato di ridurre del 50% l'assorbimento.

Può anche essere considerata un'accelerazione dell'evacuazione attraverso lassativi osmotici, ad esempio solfato di sodio. L'ECG e i segni vitali devono essere monitorati.

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.

In presenza di compromissione dello stato di coscienza il paziente deve essere intubato.

Il controllo di convulsioni con diazepam per via endovenosa se queste sono frequenti e prolungate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI). Codice ATC: N 06A B04

Meccanismo di azione

Studi biochimici e comportamentali hanno dimostrato che citalopram è un potente inibitore della ricaptazione della serotonina (5-HT). Il trattamento a

lungo termine con citalopram non induce tolleranza in seguito all'inibizione dell'uptake della 5-HT.

Il citalopram è un inibitore molto selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), con nessuno o con minimi effetti sull'uptake di noradrenalina (NA), dopamina (DA) e acido gamma-aminobutirrico (GABA).

A differenza di molti antidepressivi triciclici ed alcuni dei più recenti SSRI, citalopram ha affinità nulla o minima su di una serie di recettori tra cui: 5-HT_{1A}, 5-HT₂, recettori D₁ e D₂ della dopamina, alfa1-, alfa2- e beta-adrenocettori, istamina H₁, muscarinici, colinergici, benzodiazepinici, recettori oppioidi. La mancanza di affinità per altri recettori è stata confermata usando una serie di test funzionali *in vitro* su organi isolati e così pure con test *in vivo*. Questa assenza di effetti su altri recettori potrebbe spiegare perché citalopram produce minori effetti collaterali tradizionali come secchezza delle fauci, disturbi della vescica ed intestinali, visione annebbiata, sedazione, cardiotoxicità e ipotensione ortostatica.

I principali metaboliti del citalopram sono tutti SSRI benché i loro rapporti di potenza e selettività siano inferiori a quelli del citalopram. Tuttavia, i rapporti di selettività dei metaboliti di citalopram sono superiori a quelli degli SSRI di ultima generazione. I metaboliti non contribuiscono all'effetto antidepressivo globale.

Effetti farmacodinamici

La soppressione del sonno REM è considerata predittiva dell'attività antidepressiva. Come gli antidepressivi triciclici, gli altri SSRI ed i MAO-inibitori, citalopram sopprime il sonno REM e aumenta il sonno profondo a onde lente. Benché il citalopram non si leghi ai recettori oppioidi, esso potenzia gli effetti nocicettivi degli analgesici oppioidi comunemente usati. A seguito di somministrazione di citalopram è stato osservato un potenziamento dell'iperattività indotta da d-anfetamina.

Nell'uomo il citalopram non compromette l'attività cognitiva (funzione intellettuale) e psicomotoria e presenta minime proprietà sedative, sia da solo che in combinazione con alcool.

In uno studio a dose singola il citalopram non ha ridotto il flusso della saliva in volontari umani e in nessuno degli studi su volontari sani il citalopram ha mostrato una significativa influenza sui parametri cardiovascolari. Il citalopram non ha effetto sui livelli sierici di prolattina e dell'ormone della crescita.

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento del citalopram è quasi completo e indipendente dall'assunzione di cibo (T_{max} media 3,8 ore). La biodisponibilità orale è circa l'80%.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione ($(V_d)_\beta$) è circa 12,3 L/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è inferiore all'80% per il citalopram e i suoi principali metaboliti.

Biotrasformazione

Il citalopram viene metabolizzato in demetilcitalopram, didemetilcitalopram, citalopram-N-ossido e in un derivato deaminato inattivo dell'acido propionico. Tutti i metaboliti attivi sono a loro volta SSRI, anche se più deboli del composto originario. Il citalopram immodificato è il composto predominante nel plasma.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione ($T_{1/2\beta}$) è di circa 1,5 giorni e la clearance plasmatica sistemica del citalopram (Cl_s) è circa 0,33 L/min, e la clearance plasmatica orale (Cl_{oral}) è circa 0,41 L/min.

Il citalopram viene escreto principalmente per via epatica (85%) e il rimanente (15%) per via renale. Circa il 12% della dose giornaliera viene escreta nelle urine come citalopram immodificato. La clearance epatica (residua) è di circa 0,35 L/min mentre la clearance renale è circa 0,068 L/min.

Linearità/Non linearità

La cinetica è lineare. I livelli plasmatici dello steady state vengono raggiunti in 1-2 settimane. Concentrazioni medie di 250 nmol/L (100-500 nmol/L) sono raggiunte con una dose giornaliera di 40 mg. Non esiste una chiara relazione tra livelli plasmatici di citalopram e effetto terapeutico o effetti collaterali.

Pazienti anziani (≥65 anni)

Nei pazienti anziani sono stati evidenziati un'emivita più lunga e diminuiti valori di clearance dovuti a una ridotta attività metabolica.

Ridotta funzionalità epatica

Il citalopram viene eliminato più lentamente nei pazienti con ridotta funzionalità epatica. L'emivita di citalopram è circa due volte più lunga e le concentrazioni allo stadio stazionario di una data dose saranno circa due volte più elevate rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale.

Ridotta funzionalità renale

Il citalopram viene eliminato più lentamente nei pazienti con riduzione da lieve a moderata della funzionalità renale, senza un importante impatto sulla farmacocinetica del citalopram. Al momento non sono disponibili informazioni sul trattamento di pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 20 ml/min).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Citalopram ha una tossicità acuta bassa. Negli studi di tossicità cronica non ci sono stati risultati preoccupanti per l'uso terapeutico di citalopram. Il citalopram non ha alcuna potenzialità mutagena o cancerogena. Sulla base dei dati da studi sulla tossicità riproduttiva (segmenti I, II e III) non c'è ragione di avere speciale attenzione per l'uso di citalopram nelle donne in età fertile. Studi di embriotossicità nel ratto con dosi tossiche nella madre hanno mostrato anomalie scheletriche. Gli effetti possono essere correlati all'attività farmacologica o ad un effetto indiretto dovuto alla tossicità materna. Gli studi peri- e post-natali hanno rivelato una sopravvivenza ridotta della prole durante il periodo di allattamento. Il rischio potenziale nell'uomo non è noto. In studi a dosi ripetute nei ratti è stata osservata fosfolipidolisi in diversi organi. Tale effetto è reversibile con l'interruzione della somministrazione. L'accumulo di fosfolipidi è stato osservato in studi animali a lungo termine con alcuni farmaci cationici anfifilici. La rilevanza clinica di questi risultati non è chiara.

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

6. Informazioni farmaceutiche

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Amido di mais
Copovidone
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato.

Rivestimento delle compresse

Opadry white 20H 58983
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Glicole propilenico
Idrossipropilcellulosa
Talco.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto non richiede particolari precauzioni per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto della confezione

Blister strip in PVC / PVdC chiuso con un foglio di alluminio tramite una lacca a caldo

Confezioni contenenti 1, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 o 250 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranbaxy Italia S.p.A.
Piazza Filippo Meda, 3
20121 - Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Citalopram Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film - 1 cpr. in PVC/PVdC blister

A.I.C. n. 037111010

Citalopram Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film - 14 cpr. in PVC/PVdC blister

A.I.C. n. 037111022

Citalopram Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film - 20 cpr. in PVC/PVdC blister

A.I.C. n. 037111034

Citalopram Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film - 28 cpr. in PVC/PVdC blister

A.I.C. n. 037111046

Citalopram Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film - 30 cpr. in PVC/PVdC blister

A.I.C. n. 037111059

Citalopram Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film - 50 cpr. in PVC/PVdC blister

A.I.C. n. 037111061

Citalopram Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film - 56 cpr. in PVC/PVdC blister

A.I.C. n. 037111073

Citalopram Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film - 98 cpr. in PVC/PVdC blister

A.I.C. n. 037111085

Citalopram Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film - 100 cpr. in PVC/PVdC blister

A.I.C. n. 037111097

Citalopram Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film - 250 cpr. in PVC/PVdC blister

A.I.C. n. 037111109

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

Ottobre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Citalopram Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 25 mg di citalopram bromidrato equivalente a 20 mg di citalopram.

Eccipienti con effetto noto: lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Compresse biconvesse, bianco-biancastro, rotonde, rivestite con film, con impresso "20" su di un lato e una linea di incisione sull'altro.

La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle sindromi depressive in fase iniziale e come mantenimento delle ricadute e delle ricorrenze.

Citalopram Ranbaxy è indicato anche per il trattamento delle crisi di panico con o senza agorafobia.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Citalopram Ranbaxy compresse deve essere somministrato come dose singola giornaliera. Le compresse di Citalopram possono essere assunte in qualunque momento del giorno, con o senza cibo con del fluido.

Adulti

Episodi di depressione maggiore

Citalopram deve essere somministrato come dose singola orale di 20 mg/die. Sulla base della risposta individuale del paziente la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 40 mg/die.

In genere, il miglioramento nei pazienti inizia dopo una settimana, ma diventa evidente solo dalla seconda settimana di trattamento.

Come con tutti i medicinali antidepressivi, la dose deve essere rivista e aggiustata, se necessario, entro 3-4 settimane dall'inizio della terapia e in seguito come giudicato clinicamente appropriato. Sebbene ad alte dosi si possa verificare un potenziale aumento di effetti indesiderati, se dopo alcune settimane alla dose raccomandata la risposta individuale non risulta sufficiente, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento della dose fino ad un massimo di 40 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Gli aggiustamenti della dose devono essere effettuati con cautela sulla base della risposta individuale del paziente, per mantenere il paziente alla dose effettiva più bassa.

I pazienti affetti da depressione devono essere trattati per un periodo sufficiente di tempo di almeno 6 mesi per assicurarsi che siano liberi dai sintomi.

Crisi di panico

Adulti

Si raccomanda una singola dose orale giornaliera di 10 mg per la prima settimana prima di aumentare la dose a 20 mg/die. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 40 mg/die. La massima efficacia si raggiunge dopo 3 mesi.

I pazienti devono essere trattati con una dose iniziale di 10 mg al giorno e la dose può essere aumentata di 10 mg alla volta secondo la risposta individuale del paziente fino alla dose raccomandata. Si raccomanda una bassa dose iniziale di partenza per ridurre al minimo il potenziale peggioramento delle crisi di panico, che in genere sono note apparire all'inizio del trattamento di questo disturbo. Sebbene ad alte dosi si possa verificare un potenziale aumento di effetti indesiderati, se dopo alcune settimane alla dose raccomandata la risposta individuale non risulta sufficiente, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento della dose fino ad un massimo di 40 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Gli aggiustamenti della dose devono essere effettuati con cautela sulla base della risposta individuale del paziente, per mantenere il paziente alla dose effettiva più bassa.

I pazienti che soffrono di crisi di panico devono essere trattati per un periodo sufficiente di tempo per assicurarsi che siano liberi dai sintomi. Questo periodo può durare diversi mesi o anche di più.

Pazienti anziani (di età maggiore di 65 anni)

Trattamento di episodi di depressione maggiore

Nei pazienti anziani la dose raccomandata deve essere ridotta della metà, per esempio 10 - 20 mg/die. La dose massima raccomandata negli anziani è di 20 mg/die.

Popolazione pediatrica

Citalopram Ranbaxy non deve essere usato nel trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.4).

Ridotta funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata si raccomanda una dose iniziale di 10 mg al giorno nelle 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. Nei pazienti con ridotta funzionalità epatica grave si consiglia cautela e molta più attenzione nella titolazione della dose (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere clinicamente monitorati.

Ridotta funzionalità renale

Un aggiustamento della dose non è necessario in pazienti con disfunzioni renali lievi o moderate. Non sono disponibili informazioni in caso di grave compromissione renale (clearance della creatinina <20 ml/min).

Sintomi da astinenza osservati a seguito dell'interruzione con citalopram

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

Se si manifestano sintomi non tollerabili, a seguito della riduzione della dose o al momento dell'interruzione del trattamento, 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.

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).

Modo di somministrazione

Citalopram Ranbaxy compresse deve essere somministrato come dose singola giornaliera. Le compresse di Citalopram possono essere assunte in qualunque momento del giorno, con o senza cibo, con del fluido.

4.3. Controindicazioni

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

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).

Inibitori delle Monoamino-ossidasi (IMAO)

Il citalopram non deve essere usato in combinazione con inibitori della monoamino-ossidasi (IMAO). Alcuni casi presentavano un quadro simile alla sindrome da serotonina. Il citalopram non deve essere somministrato a pazienti che assumono MAO-inibitori, inclusa la selegilina, in dosi giornaliere superiori ai 10 mg.

Il citalopram non deve essere somministrato per 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un MAO-inibitore irreversibile o per il tempo indicato dopo l'interruzione del trattamento con un MAO- inibitore reversibile (RIMA), come riportato nelle prescrizioni dei RIMA. Devono intercorrere almeno 7 giorni tra l'interruzione del trattamento con citalopram e l'inizio di una terapia con IMAO o RIMA (vedere paragrafo 4.5).

Casi di reazioni gravi e talvolta fatali sono stati riportati in pazienti trattati con un SSRI selettivo in associazione con IMAO, incluso l'IMAO selettivo selegilina e l'IMAO reversibile moclobemide e in pazienti che avevano recentemente sospeso un SSRI e iniziato un IMAO.

I sintomi di un'interazione con gli IMAO includono: iperpiressia, rigidità, mioclono, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili rapide fluttuazioni dei parametri vitali, cambiamenti dello stato mentale che includono confusione, irritabilità ed estrema agitazione che può evolvere fino al delirio e al coma.

È controindicato l'uso del citalopram in combinazione con il linezolid se non vi sono strutture per la stretta sorveglianza e il monitoraggio della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.5).

Il citalopram non deve essere usato in combinazione con pimozide (vedere anche paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Trattamento dei pazienti anziani e dei pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica: vedere paragrafo 4.2

Popolazione pediatrica (bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni)

Gli antidepressivi come il citalopram non devono essere usati nel trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio, pensieri suicidi) ed ostilità (principalmente aggressività, comportamento oppositivo e collera) sono stati più frequentemente osservati, in studi clinici, in bambini ed adolescenti

trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se, sulla base della necessità clinica, ciononostante viene presa la decisione di iniziare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato per quanto riguarda la comparsa di sintomi suicidi. Inoltre mancano dati di sicurezza a lungo termine in bambini ed adolescenti relativi a crescita, maturazione e sviluppo cognitivo e comportamentale.

Ansia paradossa

Alcuni pazienti con crisi di panico possono sperimentare sintomi di ansia intensificata all'inizio del trattamento con antidepressivi. Queste reazioni ansiogene paradosse normalmente cessano entro le prime due settimane di trattamento. Si consiglia una dose iniziale bassa, per ridurre la possibilità di un effetto ansiogeno paradossale iniziale (vedere paragrafo 4.2).

Iponatriemia

Iponatriemia, probabilmente dovuta ad una inadeguata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) è stata segnalata come una rara reazione avversa all'uso di SSRI e generalmente reversibile dopo l'interruzione della terapia. Le pazienti anziane sembrano essere a rischio particolarmente alto.

Suicidio/pensieri suicidi o peggioramento clinico

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

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

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

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

monitorare e di riportare immediatamente al medico qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidi o di cambiamenti insoliti comportamentali e di chiedere assistenza medica immediata se compaiono questi sintomi.

Pazienti anziani

Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Ridotta funzionalità renale ed epatica

Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica (vedere paragrafo 4.2).

Non è raccomandato l'uso di citalopram in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) poiché non sono disponibili informazioni a riguardo sull'uso in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Nei casi di compromissione della funzionalità epatica si raccomanda una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2) ed un attento monitoraggio della funzionalità epatica.

Acatisia/ irrequietezza psicomotoria

L'uso di citalopram è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una individuale non piacevole o angosciante irrequietezza e bisogno di muoversi spesso accompagnato da un'incapacità a stare seduto o rimanere in piedi. È più facile che si verifichi entro le prime settimane di trattamento. Un aumento della dose nei pazienti che sviluppano questi sintomi può essere dannoso e può essere necessario rivalutare l'uso del citalopram.

Mania

Il citalopram deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di mania/ipomania. Nei pazienti con disturbi maniaco-depressivi può verificarsi un cambiamento verso la fase maniacale. La somministrazione di citalopram deve essere interrotta se il paziente entra in una fase maniacale.

Attacchi epilettici

Gli attacchi epilettici sono un potenziale rischio a seguito dell'uso di farmaci antidepressivi. La somministrazione di citalopram deve essere interrotta se nel paziente si manifesta un attacco epilettico. La somministrazione di citalopram deve essere evitata in pazienti con epilessia instabile ed i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati. La somministrazione di citalopram deve essere interrotta se si verifica un aumento nella frequenza di crisi epilettiche.

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 con effetto serotoninergico

Il citalopram non deve essere usato in associazione con medicinali con effetto serotoninergico come tramadolo, triptofano, oxitriptano, sumatriptan o altri triptani.

Erba di San Giovanni

Un aumento degli effetti serotoninergici, come la sindrome serotoninergica, può verificarsi durante l'uso concomitante di citalopram e preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Pertanto il citalopram e le preparazioni contenenti Erba di San Giovanni non devono essere assunte contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

Psicosi

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

Diabete

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

Glaucoma ad angolo chiuso

Gli SSRI, compreso il citalopram, possono avere effetto sul diametro della pupilla con conseguente midriasi. Questo effetto midriatico può ridurre l'angolo visivo con conseguente aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, in particolare in pazienti predisposti. Il citalopram deve pertanto essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o anamnesi di glaucoma.

Emorragie

Con gli SSRI sono stati segnalati prolungamenti del tempo di sanguinamento e/o anomalie della coagulazione quali ecchimosi e porpora, emorragie ginecologiche, sanguinamento gastrointestinale ed altri sanguinamenti cutanei e mucosi (vedere paragrafo 4.8). Cautela è consigliata nei pazienti che assumono citalopram in particolare in caso di uso concomitante di anticoagulanti orali, principi attivi noti per influenzare la funzionalità piastrinica o altri principi attivi che possono aumentare il rischio di emorragie (per es.: antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico e medicinali anti-infiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipiridamolo e così pure nei pazienti con anamnesi di disturbi della coagulazione (vedere paragrafo 4.5).

Terapia elettroconvulsiva (TEC)

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

Prolungamento dell'intervallo QT

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

Inibitori delle Monoamino-ossidasi (IMAO)

Gli IMAO non devono essere usati in combinazione con gli SSRI (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori selettivi reversibili delle Monoamino-ossidasi (IMAO)

L'uso combinato di citalopram con gli IMAO-A non è generalmente raccomandato a causa del rischio di insorgenza della sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.5).

Per informazioni sul trattamento concomitante con inibitori non selettivi irreversibili delle Monoamino-ossidasi vedere paragrafo 4.5.

Sintomi da astinenza riscontrati dopo l'interruzione del trattamento con citalopram

Sintomi da astinenza sono comuni quando viene interrotto il trattamento con citalopram, in particolare a seguito di una interruzione improvvisa (vedere paragrafo 4.8). In uno studio clinico sulla prevenzione delle ricadute con citalopram, reazioni avverse dopo l'interruzione del trattamento sono state osservate nel 40% dei pazienti contro il 20% di pazienti che continuavano ad assumere citalopram.

Il rischio della comparsa di sintomi da astinenza dipende da numerosi fattori inclusi la durata e la dose della terapia e la velocità con cui viene ridotto il dosaggio.

I sintomi più comuni includono: capogiri, disturbi sensoriali (incluse parestesie), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione e ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, emicrania, diarrea, palpitazioni,

instabilità emotiva, irritabilità e disturbi della vista. Generalmente questi sintomi sono da lievi a moderati, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi. Questi sintomi si manifestano normalmente entro i primi giorni dall'interruzione del trattamento, tuttavia vi sono stati casi molto rari dell'insorgenza di questi sintomi in pazienti che hanno inavvertitamente dimenticato di prendere una dose.

Generalmente questi sintomi sono autolimitanti e scompaiono entro 2 settimane, tuttavia possono prolungarsi in alcuni individui (2 -3 mesi o più).

Pertanto, se si deve interrompere il trattamento, si consiglia di ridurre la dose di citalopram gradualmente lungo periodi di alcune settimane o un mese, in base alle necessità del paziente (vedere "Sintomi da astinenza riscontrati dopo l'interruzione del trattamento con citalopram", paragrafo 4.2).

Eccipienti

Le compresse contengono lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza della lattasi di Lapp o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Sono stati osservati alcuni casi a livello farmacodinamico di sindrome serotoninergica con citalopram, moclobemide e buspirone.

Associazioni controindicate

Inibitori delle Monoamino-ossidasi (IMAO)

La somministrazione contemporanea di citalopram e MAO-inibitori può causare gravi effetti indesiderati, inclusa la sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3).

Sono state osservate reazioni gravi e in alcuni casi fatali nei pazienti che assumono un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) in combinazione con un IMAO, inclusi il MAO-inibitore irreversibile selegilina e i MAO-inibitori reversibili linezolid e moclobemide e nei pazienti che hanno recentemente interrotto il trattamento con SSRI e hanno iniziato ad assumere MAO-inibitori.

Alcuni casi hanno presentato sintomi simili a quelli della sindrome serotoninergica.

I sintomi dati dall'interazione di un principio attivo con un MAO-inibitore sono: agitazione, tremore, mioclono e ipertermia.

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

tricyclici, alcuni agenti antimicrobici (come sparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina, trattamenti antimalarici, in particolare alofantrina), alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina), etc.

Pimozide

La somministrazione contemporanea di una singola dose di 2 mg di pimozide a pazienti trattati con citalopram racemico 40 mg/die per 11 giorni ha causato un aumento di AUC e C_{max} della pimozide, sebbene non consistente lungo tutto il periodo dello studio. La somministrazione contemporanea di pimozide e citalopram ha portato un incremento medio dell'intervallo QTc di circa 10 msec. A causa dell'interazione osservata ad una bassa dose di pimozide, la somministrazione concomitante di citalopram e pimozide è controindicata.

Associazioni che richiedono precauzioni di impiego

Selegilina (MAO-B inibitore selettivo)

Uno studio di interazione farmacocinetica/farmacodinamica sulla somministrazione concomitante di citalopram (20 mg/die) e selegilina (un MAO-B inibitore selettivo) non ha mostrato alcuna interazione clinica rilevante. L'uso concomitante di citalopram e selegilina (in dosi maggiori a 10 mg/die) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Farmaci serotoninergici

Litio e triptofano

Nessuno studio clinico ha mostrato interazioni farmacodinamiche quando il citalopram è stato somministrato in concomitanza con il litio. Tuttavia è stato osservato un aumento degli effetti quando gli SSRI sono stati somministrati con il litio o il triptofano e pertanto l'uso contemporaneo di citalopram con questi medicinali deve essere effettuato con cautela. Un monitoraggio di routine dei livelli del litio deve essere continuato normalmente.

L'associazione con farmaci serotoninergici (ad esempio: tramadolo, destrometorfano, petidina, triptofano, oxitriptano, sumatriptan e altri triptani) può condurre ad un aumento degli effetti associati al 5-HT e sindrome serotoninergica.

L'uso contemporaneo di citalopram e 5-HT agonisti, come sumatriptan e altri triptani, non è raccomandato fino a quando non saranno disponibili ulteriori informazioni (vedere paragrafo 4.4).

Erba di San Giovanni

Possono comparire interazioni dinamiche tra gli SSRI e le preparazioni erboristiche contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), con conseguente aumento degli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4). Non sono state studiate interazioni farmacocinetiche.

Emorragie

Si richiede cautela nei pazienti trattati contemporaneamente con anticoagulanti, medicinali che influenzano la funzione piastrinica, come farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), acido acetilsalicilico, dipiridamolo,

ticlopidina e altri medicinali (per esempio antipsicotici atipici) che possono aumentare il rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4).

Terapia elettroconvulsiva (TEC)

Non vi sono studi clinici che stabiliscano un rischio o un beneficio a seguito di un uso contemporaneo della terapia elettroconvulsiva (TEC) e citalopram (vedere paragrafo 4.4).

Alcool

Non sono state evidenziate interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra citalopram ed alcool. Tuttavia, l'associazione tra alcool e citalopram non è consigliabile.

Medicinali che inducono ipokaliemia/ipomagnesiemia

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

Medicinali che abbassano la soglia epilettica

Gli SSRI possono abbassare la soglia epilettica. Si richiede cautela quando si effettua un uso contemporaneo con altri medicinali in grado di abbassare la soglia epilettica (per esempio antidepressivi [SSRI], neurolettici [butirofenone e tioxanteni], meflochina, bupropione e tramadolo).

Interazioni farmacocinetiche

La biotrasformazione di citalopram in demetilcitalopram è mediata da CYP2C19 (circa il 38%), CYP3A4 (circa il 31%) e CYP2D6 (circa il 31%) e dagli isoenzimi del sistema citocromo P450. Il fatto che il citalopram sia metabolizzato da più di un sistema CYP significa che l'inibizione della sua biotrasformazione è meno probabile poiché l'inibizione di un enzima può essere compensata da un altro. Pertanto la somministrazione simultanea di citalopram con altri medicinali nella pratica clinica ha una probabilità molto bassa di produrre interazioni farmacocinetiche con i medicinali.

Cibo

L'assorbimento e le altre proprietà farmacocinetiche del citalopram non sono risultate influenzate dal cibo.

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica del citalopram

La co-somministrazione con ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) non ha portato cambiamenti della farmacocinetica di citalopram.

Uno studio sulle interazioni farmacocinetiche tra il litio e citalopram non ha mostrato alcuna interazione farmacocinetica (vedere anche sopra).

Cimetidina

La Cimetidina, un noto inibitore enzimatico, 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 concomitante di escitalopram (l'enantiomero attivo del citalopram) con 30 mg di omeprazolo una volta al giorno (un inibitore del CYP2C19) ha portato ad un moderato (circa il 50%) aumento delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram. Pertanto, si deve usare cautela quando viene utilizzato in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (ad esempio omeprazolo, esomeprazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina).

Metoprololo

L'escitalopram (l'enantiomero attivo del citalopram) è un inibitore dell'enzima CYP2D6. Si deve usare cautela quando citalopram è co-somministrato con medicinali che sono principalmente metabolizzati da questo enzima e che hanno un ristretto indice terapeutico, per esempio flecainide, propafenone e metoprololo (quando usato per l'insufficienza cardiaca), o alcuni medicinali che agiscono sul sistema nervoso centrale che sono principalmente metabolizzati da CYP2D6, come antidepressivi quali desipramina, clomipramina e nortriptilina o antipsicotici come risperidone, tioridazina e aloperidolo. L'aggiustamento della dose può essere necessario.

L'associazione di citalopram e metoprololo comporta un raddoppiamento dei livelli plasmatici di metoprololo. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla pressione sanguigna o sulla frequenza cardiaca.

Effetti del citalopram su altri medicinali

Uno studio d'interazione farmacocinetica/farmacodinamica sulla co-somministrazione di citalopram e metoprololo (un substrato di CYP2D6) ha mostrato un raddoppiamento delle concentrazioni di metoprololo. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla pressione sanguigna o sulla frequenza cardiaca di volontari sani.

Il citalopram e il demetilcitalopram sono inibitori trascurabili di CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4 e solo deboli inibitori di CYP1A2, CYP2C19 e CYP2D6 se paragonati ad altri SSRI riconosciuti come importanti inibitori.

Levomepromazina, digossina, carbamazepina

Sono state osservate interazioni farmacocinetiche nulle o molto piccole ma di nessuna rilevanza clinica tra citalopram e i substrati del CYP1A2 (clozapina e teofillina), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramina e mefenitoina), CYP2D6 (sparteina, imipramina, amitriptilina, risperidone) e CYP3A4 (warfarin, carbamazepina [e i suoi metaboliti carbamazepina epossido] e triazolam).

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra citalopram e levomepromazina o digossina (ciò indica che il citalopram non induce né inibisce la P-glicoproteina).

Desipramina, imipramina

In un studio farmacocinetico non sono stati osservati effetti sui livelli di citalopram o imipramina, sebbene i livelli di desipramina, il primo metabolita dell'imipramina, erano aumentati. Quando la desipramina è associata a citalopram, si osserva un aumento della concentrazione di desipramina nel plasma. Può essere necessaria una riduzione della dose di desipramina.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dati pubblicati relativi a donne in gravidanza (più di 2500 risultati osservati) non hanno mostrato malformazioni fetali o tossicità neonatale. Tuttavia il citalopram non deve essere usato durante la gravidanza se non quando chiaramente necessario e solo dopo un'attenta considerazione del rischio/beneficio.

I neonati devono essere tenuti sotto osservazione se l'uso materno di citalopram continua nelle ultime fasi della gravidanza, in particolare nel terzo trimestre. L'interruzione improvvisa deve essere evitata durante la gravidanza.

I seguenti sintomi possono verificarsi nei neonati dopo l'uso di SSRI/SNRI da parte della madre durante gli stadi più avanzati della gravidanza: difficoltà respiratoria, cianosi, apnea, convulsioni, instabilità della temperatura, difficoltà ad alimentarsi, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto continuo, sonnolenza e difficoltà ad addormentarsi. Questi sintomi possono essere dovuti a effetti serotonergici o a sindrome da astinenza. Nella maggior parte dei casi le complicazioni iniziano immediatamente o subito (<24 ore) dopo il parto.

Dati epidemiologici indicano che l'uso di farmaci SSRI durante la gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (IPPN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi per 1000 gravidanze. Nella popolazione in generale si sono verificati da 1 a 2 casi di IPPN su 1000 gravidanze.

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva, ma non hanno indicato effetti dannosi diretti rispetto a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Il citalopram viene escreto nel latte materno. Si ritiene che il lattante assuma circa il 5% del peso correlato alla dose giornaliera della madre (in mg/kg). Nei neonati non sono stati osservati eventi, o sono stati osservati solo eventi minori. Tuttavia, le informazioni esistenti sono insufficienti per la valutazione del rischio per il bambino. Si raccomanda cautela. Se il trattamento con citalopram è considerato necessario, si deve prendere in considerazione l'interruzione dell'allattamento al seno.

Fertilità maschile

I dati sugli animali hanno dimostrato che il 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 alcun impatto sulla fertilità.

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

Il citalopram ha un'influenza bassa o moderata sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I medicinali psicoattivi possono ridurre la capacità di giudizio e di reazione alle emergenze.

I pazienti devono essere avvertiti di questi effetti e che la loro abilità a guidare auto e ad operare con macchinari ne può essere influenzata.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati con citalopram sono in genere lievi e transitori. Essi sono più frequenti durante la prima o le prime due settimane di trattamento e di solito si attenuano successivamente. Gli effetti indesiderati sono descritti secondo la classificazione sistemica organica MedDRA.

Per i seguenti effetti indesiderati è stata osservata una relazione dose-risposta: aumentata sudorazione, secchezza della bocca, insonnia, sonnolenza, diarrea, nausea e stanchezza.

La tabella che segue mostra la percentuale di effetti indesiderati associati agli SSRI e/o citalopram osservato in studi con $\geq 1\%$ dei pazienti in doppio cieco, controllati con placebo, o nel periodo post-marketing.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota: trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni allergiche

Molto raro: reazioni anafilattoidi

Non nota: ipersensibilità, reazione anafilattica.

Disturbi endocrini

Molto raro: prolattinemia

Non nota: secrezione inappropriata di ADH.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: diminuzione dell'appetito, perdita di peso

Non comune: aumento dell'appetito, aumento di peso

Raro: iponatriemia

Non nota: ipokaliemia.

Disturbi psichiatrici

Comune: agitazione, nervosismo, disturbi del sonno, orgasmo anormale (donna), sogni anomali, amnesia, ansia, diminuzione della libido, apatia e confusione

Non comune: aggressività, allucinazioni, manie, depersonalizzazione, euforia e aumento della libido

Non nota: attacchi di panico (questi sintomi possono essere dovuti alla patologia esistente), bruxismo, agitazione, pensieri suicidi, comportamento suicida¹.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: sonnolenza, cefalea, capogiri, insonnia

Comune: emicrania, tremore, capogori, disturbi dell'attenzione e parestesia

Non comune: sincope

Raro: crisi convulsive di tipo "grande male", discinesia, alterazioni del gusto

Non nota: convulsioni, sindrome serotoninergica, disturbi extrapiramidali, acatisia, disturbi del movimento.

Patologie dell'occhio

Molto comune: disturbi di accomodazione visiva

Comune: anomalie della visione

Non comuni: midriasi (che può portare a glaucoma ad angolo stretto), vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)

Non nota: disturbi della vista.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: tinnito.

Patologie cardiache

Molto comune: palpitazioni

Non comune: bradicardia, tachicardia

Molto raro: aritmie sopraventricolari e ventricolari

Non nota: aritmie ventricolari, inclusa torsione di punta, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma

Patologie vascolari

Comune: ipotensione, ipertensione

Raro: emorragia

Non nota: ipotensione ortostatica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: rinite, sinusite e sbadigli

Non comune: tosse

Non nota: epistassi.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea, secchezza della bocca

Comune: dispepsia, diarrea, vomito, costipazione, dolore addominale,

flatulenza e aumento della salivazione
Non nota: emorragia gastrointestinale (compresa emorragia rettale).

Patologie epatobiliari

Raro: epatite

Non nota: test anormali della funzionalità epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: aumento della sudorazione

Comune: prurito

Non comune: orticaria, alopecia, eruzione cutanea, porpora, reazioni di fotosensibilità

Non nota: ecchimosi, angioedema.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia, artralgia.

Patologie renali e urinarie

Comune: disturbi della minzione e poliuria

Non comune: ritenzione urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: mancata eiaculazione, problemi di eiaculazione, dismenorrea e impotenza

Non comuni: Donne: menorragia

Non nota: Donne: metrorragia

Uomini: priapismo, galattorrea.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: astenia

Comune: affaticamento

Non comune: malessere, edema

Raro: piressia.

¹Casi di pensieri e comportamenti suicidi sono stati riportati durante il trattamento con citalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Frattura delle ossa

Studi epidemiologici, principalmente condotti in pazienti di età uguale o superiore a 50 anni, mostrano un aumentato rischio di frattura delle ossa nei pazienti che assumono SSRIs e TCAs. Il meccanismo che determina questo rischio non è noto.

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 astinenza osservati in seguito ad interruzione del trattamento con citalopram

L'interruzione di citalopram (soprattutto se brusca) porta in genere a sintomi da astinenza. Le reazioni più comunemente riportate sono: capogiri, disturbi sensoriali (inclusa 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.

Questi eventi sono generalmente da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia, in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Pertanto si consiglia, quando il trattamento citalopram non è più necessario, che l'interruzione venga effettuata tramite la graduale diminuzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Tossicità

Dati clinici completi relativi al sovradosaggio di citalopram sono limitati e molti casi riguardano sovradosaggi dovuti ad un uso contemporaneo con altri medicinali/alcool. Il citalopram è stato somministrato a pazienti con potenziale rischio di suicidio e sono stati riportati casi di tentativi di suicidio. Spesso mancano dettagli relativi alla dose esatta. Casi mortali di sovradosaggio sono stati riportati con il citalopram da solo; tuttavia la maggior parte dei casi letali riguardava sovradosaggi di medicinali co-somministrati. La dose letale non è nota. Pazienti sono sopravvissuti all'ingestione fino a 2 g di citalopram. Gli effetti sono potenziati dall'alcol assunto contemporaneamente e vi è una potenziale interazione con IMAO e antidepressivi triciclici.

Sintomi

I seguenti sintomi sono stati riportati nei casi di sovradosaggio di citalopram: nausea, dormiveglia, distonia, convulsioni, tachicardia, sonnolenza, prolungamento dell'intervallo QT, coma, vomito, tremore, ipotensione, arresto cardiaco, sindrome serotoninergica, agitazione, bradicardia, capogiri, blocco di branca, prolungamento del QRS, ipertensione, midriasi, torsione di punta, stupore, sudorazione, cianosi, iperventilazione, iperpiressia e aritmie atriali e ventricolari. Raramente, i sintomi da "sindrome serotoninergica" possono comparire in caso di grave intossicazione. Questo comprende l'alterazione dello stato mentale, iperattività neuromuscolare e instabilità autonoma. Possono

verificarsi iperpiressia e aumento della creatinichinasi sierica. La raddomiolisi è rara.

Gestione

Non è disponibile un antidoto specifico per il citalopram. Il trattamento è sintomatico e di supporto e comprende il mantenimento dell'apertura delle vie aeree e monitoraggio dell'ECG e dei segni vitali fino a quando non sono stabili. Se la dose assunta del medicinale è elevata e l'ingestione è recente, può essere presa in considerazione la lavanda gastrica (se il paziente ha perso coscienza, prima deve essere eseguita l'intubazione).

Si deve tenere in considerazione il carbone attivo in adulti e bambini che hanno ingerito più di 5mg/kg di peso corporeo entro un'ora. Il carbone attivo dato mezz'ora dopo l'assunzione di citalopram ha mostrato di ridurre del 50% l'assorbimento.

Può anche essere considerata un'accelerazione dell'evacuazione attraverso lassativi osmotici, ad esempio solfato di sodio. L'ECG e i segni vitali devono essere monitorati.

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.

In presenza di compromissione dello stato di coscienza il paziente deve essere intubato.

Il controllo di convulsioni con diazepam per via endovenosa se queste sono frequenti e prolungate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI). Codice ATC: N 06A B04

Meccanismo di azione

Studi biochimici e comportamentali hanno dimostrato che citalopram è un potente inibitore della ricaptazione della serotonina (5-HT). Il trattamento a lungo termine con citalopram non induce tolleranza in seguito all'inibizione dell'uptake della 5-HT.

Il citalopram è un inibitore molto selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), con nessuno o con minimi effetti sull'uptake di noradrenalina (NA), dopamina (DA) e acido gamma-aminobutirrico (GABA).

A differenza di molti antidepressivi triciclici ed alcuni dei più recenti SSRI, citalopram ha affinità nulla o minima su di una serie di recettori tra cui: 5-HT_{1A}, 5-HT₂, recettori D₁ e D₂ della dopamina, alfa₁-, alfa₂- e beta-adrenocettori,

istamina H₁, muscarinici, colinergici, benzodiazepinici, recettori oppioidi. La mancanza di affinità per altri recettori è stata confermata usando una serie di test funzionali *in vitro* su organi isolati e così pure con test *in vivo*. Questa assenza di effetti su altri recettori potrebbe spiegare perché citalopram produce minori effetti collaterali tradizionali come secchezza delle fauci, disturbi della vescica ed intestinali, visione annebbiata, sedazione, cardiotoxicità e ipotensione ortostatica.

I principali metaboliti del citalopram sono tutti SSRI benché i loro rapporti di potenza e selettività siano inferiori a quelli del citalopram. Tuttavia, i rapporti di selettività dei metaboliti di citalopram sono superiori a quelli degli SSRI di ultima generazione. I metaboliti non contribuiscono all'effetto antidepressivo globale.

Effetti farmacodinamici

La soppressione del sonno REM è considerata predittiva dell'attività antidepressiva. Come gli antidepressivi triciclici, gli altri SSRI ed i MAO-inibitori, citalopram sopprime il sonno REM e aumenta il sonno profondo a onde lente. Benché il citalopram non si leghi ai recettori oppioidi, esso potenzia gli effetti nocicettivi degli analgesici oppioidi comunemente usati. A seguito di somministrazione di citalopram è stato osservato un potenziamento dell'iperattività indotta da d-anfetamina.

Nell'uomo il citalopram non compromette l'attività cognitiva (funzione intellettuale) e psicomotoria e presenta minime proprietà sedative, sia da solo che in combinazione con alcool.

In uno studio a dose singola il citalopram non ha ridotto il flusso della saliva in volontari umani e in nessuno degli studi su volontari sani il citalopram ha mostrato una significativa influenza sui parametri cardiovascolari. Il citalopram non ha effetto sui livelli sierici di prolattina e dell'ormone della crescita.

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento del citalopram è quasi completo e indipendente dall'assunzione di cibo (T_{max} media 3,8 ore). La biodisponibilità orale è circa l'80%.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione (V_d)_β è circa 12,3 L/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è inferiore all'80% per il citalopram e i suoi principali metaboliti.

Biotrasformazione

Il citalopram viene metabolizzato in demetilcitalopram, didemetilcitalopram, citalopram-N-ossido e in un derivato deaminato inattivo dell'acido propionico. Tutti i metaboliti attivi sono a loro volta SSRI, anche se più deboli del composto originario. Il citalopram immodificato è il composto predominante nel plasma.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione ($T_{1/2\beta}$) è di circa 1,5 giorni e la clearance plasmatica sistemica del citalopram (Cl_s) è circa 0,33 L/min, e la clearance plasmatica orale (Cl_{oral}) è circa 0,41 L/min.

Il citalopram viene escreto principalmente per via epatica (85%) e il rimanente (15%) per via renale. Circa il 12% della dose giornaliera viene escreta nelle urine come citalopram immodificato. La clearance epatica (residua) è di circa 0,35 L/min mentre la clearance renale è circa 0,068 L/min.

Linearità/Non linearità

La cinetica è lineare. I livelli plasmatici dello steady state vengono raggiunti in 1-2 settimane. Concentrazioni medie di 250 nmol/L (100-500 nmol/L) sono raggiunte con una dose giornaliera di 40 mg. Non esiste una chiara relazione tra livelli plasmatici di citalopram e effetto terapeutico o effetti collaterali.

Pazienti anziani (≥65 anni)

Nei pazienti anziani sono stati evidenziati un'emivita più lunga e diminuiti valori di clearance dovuti a una ridotta attività metabolica.

Ridotta funzionalità epatica

Il citalopram viene eliminato più lentamente nei pazienti con ridotta funzionalità epatica. L'emivita di citalopram è circa due volte più lunga e le concentrazioni allo stadio stazionario di una data dose saranno circa due volte più elevate rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale.

Ridotta funzionalità renale

Il citalopram viene eliminato più lentamente nei pazienti con riduzione da lieve a moderata della funzionalità renale, senza un importante impatto sulla farmacocinetica del citalopram. Al momento non sono disponibili informazioni sul trattamento di pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 20 ml/min).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Citalopram ha una tossicità acuta bassa. Negli studi di tossicità cronica non ci sono stati risultati preoccupanti per l'uso terapeutico di citalopram. Il citalopram non ha alcuna potenzialità mutagena o cancerogena. Sulla base dei dati da studi sulla tossicità riproduttiva (segmenti I, II e III) non c'è ragione di avere speciale attenzione per l'uso di citalopram nelle donne in età fertile. Studi di embriotossicità nel ratto con dosi tossiche nella madre hanno mostrato anomalie scheletriche. Gli effetti possono essere correlati all'attività farmacologica o ad un effetto indiretto dovuto alla tossicità materna. Gli studi

peri- e post-natali hanno rivelato una sopravvivenza ridotta della prole durante il periodo di allattamento. Il rischio potenziale nell'uomo non è noto. In studi a dosi ripetute nei ratti è stata osservata fosfolipidolisi in diversi organi. Tale effetto è reversibile con l'interruzione della somministrazione. L'accumulo di fosfolipidi è stato osservato in studi animali a lungo termine con alcuni farmaci cationici anfifilici. La rilevanza clinica di questi risultati non è chiara.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Amido di mais
Copovidone
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato.

Rivestimento delle compresse

Opadry white 20H 58983
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Glicole propilenico
Idrossipropilcellulosa
Talco.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari precauzioni per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto della confezione

Blister strip in PVC / PVdC chiuso con un foglio di alluminio tramite una lacca a caldo

Confezioni contenenti 1, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 o 250 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 - 20121 - Milano

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Citalopram Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film - 14 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111123

Citalopram Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film - 20 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111135

Citalopram Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film - 28 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111147

Citalopram Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film - 30 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111150

Citalopram Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film - 50 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111162

Citalopram Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film - 56 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111174

Citalopram Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film - 98 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111186

Citalopram Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film - 100 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111198

Citalopram Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film - 250 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111200

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

Ottobre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Citalopram Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di citalopram bromidrato equivalente a 40 mg di citalopram.

Eccipienti con effetto noto: lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Compresse biconvesse, bianco-biancastro, rotonde, rivestite con film, con impresso "40" su di un lato e una linea di incisione sull'altro.

La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle sindromi depressive in fase iniziale e come mantenimento delle ricadute e delle ricorrenze.

Citalopram Ranbaxy è indicato anche per il trattamento delle crisi di panico con o senza agorafobia.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Citalopram Ranbaxy compresse deve essere somministrato come dose singola giornaliera. Le compresse di Citalopram possono essere assunte in qualunque momento del giorno, con o senza cibo, con del fluido.

Adulti

Episodi di depressione maggiore

Citalopram deve essere somministrato come dose singola orale di 20 mg/die. Sulla base della risposta individuale del paziente la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 40 mg/die.

In genere, il miglioramento nei pazienti inizia dopo una settimana, ma diventa evidente solo dalla seconda settimana di trattamento.

Come con tutti i medicinali antidepressivi, la dose deve essere rivista e aggiustata, se necessario, entro 3-4 settimane dall'inizio della terapia e in seguito come giudicato clinicamente appropriato. Sebbene ad alte dosi si possa verificare un potenziale aumento di effetti indesiderati, se dopo alcune settimane alla dose raccomandata la risposta individuale non risulta sufficiente, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento della dose fino ad un massimo di 40 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Gli aggiustamenti della dose devono essere effettuati con cautela sulla base della risposta individuale del paziente, per mantenere il paziente alla dose effettiva più bassa.

I pazienti affetti da depressione devono essere trattati per un periodo sufficiente di tempo di almeno 6 mesi per assicurarsi che siano liberi dai sintomi.

Crisi di panico

Adulti

Si raccomanda una singola dose orale giornaliera di 10 mg per la prima settimana prima di aumentare la dose a 20 mg/die. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 40 mg/die. La massima efficacia si raggiunge dopo 3 mesi.

I pazienti devono essere trattati con una dose iniziale di 10 mg al giorno e la dose può essere aumentata di 10 mg alla volta secondo la risposta individuale del paziente fino alla dose raccomandata. Si raccomanda una bassa dose iniziale di partenza per ridurre al minimo il potenziale peggioramento delle crisi di panico, che in genere sono note apparire all'inizio del trattamento di questo disturbo. Sebbene ad alte dosi si possa verificare un potenziale aumento di effetti indesiderati, se dopo alcune settimane alla dose raccomandata la risposta individuale non risulta sufficiente, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento della dose fino ad un massimo di 40 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Gli aggiustamenti della dose devono essere effettuati con cautela sulla base della risposta individuale del paziente, per mantenere il paziente alla dose effettiva più bassa.

I pazienti che soffrono di crisi di panico devono essere trattati per un periodo sufficiente di tempo per assicurarsi che siano liberi dai sintomi. Questo periodo può durare diversi mesi o anche di più.

Pazienti anziani (di età maggiore di 65 anni)

Trattamento di episodi di depressione maggiore

Nei pazienti anziani la dose raccomandata deve essere ridotta della metà per esempio 10 - 20 mg/die. La dose massima raccomandata negli anziani è di 20 mg/die.

Popolazione pediatrica

Citalopram Ranbaxy non deve essere usato nel trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.4).

Ridotta funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata si raccomanda una dose iniziale di 10 mg al giorno nelle 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. Nei pazienti con ridotta funzionalità epatica grave si consiglia cautela e molta più attenzione nella titolazione della dose (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere clinicamente monitorati.

Ridotta funzionalità renale

Un aggiustamento della dose non è necessario in pazienti con disfunzioni renali lievi o moderate. Non sono disponibili informazioni in caso di grave compromissione renale (clearance della creatinina <20 ml/min).

Sintomi da astinenza osservati a seguito dell'interruzione con citalopram

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

Se si manifestano sintomi non tollerabili, a seguito della riduzione della dose o al momento della interruzione del trattamento, 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.

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).

Modo di somministrazione

Citalopram Ranbaxy compresse deve essere somministrato come dose singola giornaliera. Le compresse di Citalopram possono essere assunte in qualunque momento del giorno, con o senza cibo, con del fluido.

4.3. Controindicazioni

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

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).

Inibitori delle Monoamino-ossidasi (IMAO)

Il citalopram non deve essere usato in combinazione con inibitori della monoamino-ossidasi (IMAO). Alcuni casi presentavano un quadro simile alla sindrome da serotonina. Il citalopram non deve essere somministrato a pazienti che assumono MAO-inibitori, inclusa la selegilina, in dosi giornaliere superiori ai 10 mg.

Il citalopram non deve essere somministrato per 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un MAO-inibitore irreversibile o per il tempo indicato dopo l'interruzione del trattamento con un MAO- inibitore reversibile (RIMA), come riportato nelle prescrizioni dei RIMA. Devono intercorrere almeno 7 giorni tra l'interruzione del trattamento con citalopram e l'inizio di una terapia con IMAO o RIMA (vedere paragrafo 4.5).

Casi di reazioni gravi e talvolta fatali sono stati riportati in pazienti trattati con un SSRI selettivo in associazione con IMAO, incluso l'IMAO selettivo selegilina e l'IMAO reversibile moclobemide e in pazienti che avevano recentemente sospeso un SSRI e iniziato un IMAO.

I sintomi di un'interazione con gli IMAO includono: iperpiressia, rigidità, mioclono, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili rapide fluttuazioni dei parametri vitali, cambiamenti dello stato mentale che includono confusione, irritabilità ed estrema agitazione che può evolvere fino al delirio e al coma.

È controindicato l'uso del citalopram in combinazione con il linezolid se non vi sono strutture per la stretta sorveglianza e il monitoraggio della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.5).

Il citalopram non deve essere usato in combinazione con pimozide (vedere anche paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Trattamento dei pazienti anziani e dei pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica: vedere paragrafo 4.2

Popolazione pediatrica (bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni)

Gli antidepressivi come il citalopram non devono essere usati nel trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio, pensieri suicidi) ed ostilità (principalmente aggressività, comportamento oppositivo e collera) sono stati più frequentemente osservati, in studi clinici, in bambini ed adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se, sulla base della necessità clinica, ciononostante viene presa la decisione di iniziare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato per quanto riguarda la comparsa di sintomi suicidi. Inoltre mancano dati di sicurezza a lungo termine in bambini ed adolescenti relativi a crescita, maturazione e sviluppo cognitivo e comportamentale.

Ansia paradossa

Alcuni pazienti con crisi di panico possono sperimentare sintomi di ansia intensificata all'inizio del trattamento con antidepressivi. Queste reazioni ansiogene paradosse normalmente cessano entro le prime due settimane di trattamento. Si consiglia una dose iniziale bassa, per ridurre la possibilità di un effetto ansiogeno paradossale iniziale (vedere paragrafo 4.2).

Iponatriemia

Iponatriemia, probabilmente dovuta ad una inadeguata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) è stata segnalata come una rara reazione avversa all'uso di SSRI e generalmente reversibile dopo l'interruzione della terapia. Le pazienti anziane sembrano essere a rischio particolarmente alto.

Suicidio/pensieri suicidi o peggioramento clinico

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

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

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

La terapia farmacologia con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al medico qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidi o di cambiamenti insoliti comportamentali e di chiedere assistenza medica immediata se compaiono questi sintomi.

Pazienti anziani

Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Ridotta funzionalità renale ed epatica

Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica (vedere paragrafo 4.2).

Non è raccomandato l'uso di citalopram in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) poiché non sono disponibili informazioni a riguardo sull'uso in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Nei casi di compromissione della funzionalità epatica si raccomanda una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2) ed un attento monitoraggio della funzionalità epatica.

Acatisia/ irrequietezza psicomotoria

L'uso di citalopram è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una individuale non piacevole o angosciante irrequietezza e bisogno di muoversi spesso accompagnato da un'incapacità a stare seduto o rimanere in piedi. È più facile che si verifichi entro le prime settimane di trattamento. Un aumento della dose nei pazienti che sviluppano questi sintomi può essere dannoso e può essere necessario rivalutare l'uso del citalopram.

Mania

Il citalopram deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di mania/ipomania. Nei pazienti con disturbi maniaco-depressivi può verificarsi un cambiamento verso la fase maniacale. La somministrazione di citalopram deve essere interrotta se il paziente entra in una fase maniacale.

Attacchi epilettici

Gli attacchi epilettici sono un potenziale rischio a seguito dell'uso di farmaci antidepressivi. La somministrazione di citalopram deve essere interrotta se nel paziente si manifesta un attacco epilettico. La somministrazione di citalopram deve essere evitata in pazienti con epilessia instabile ed i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati. La somministrazione di citalopram deve essere interrotta se si verifica un aumento nella frequenza di crisi epilettiche.

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 con effetto serotoninergico

Il citalopram non deve essere usato in associazione con medicinali con effetto serotoninergico come tramadolo, triptofano, oxitriptano, sumatriptan o altri triptani.

Erba di San Giovanni

Un aumento degli effetti serotoninergici, come la sindrome serotoninergica, può verificarsi durante l'uso concomitante di citalopram e preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Pertanto il citalopram e le preparazioni contenenti Erba di San Giovanni non devono essere assunte contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

Psicosi

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

Diabete

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

Glaucoma ad angolo chiuso

Gli SSRI, compreso il citalopram, possono avere effetto sul diametro della pupilla con conseguente midriasi. Questo effetto midriatico può ridurre l'angolo visivo con conseguente aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, in particolare in pazienti predisposti. Il citalopram deve pertanto essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o anamnesi di glaucoma.

Emorragie

Con gli SSRI sono stati segnalati prolungamenti del tempo di sanguinamento e/o anomalie della coagulazione quali ecchimosi e porpora, emorragie ginecologiche, sanguinamento gastrointestinale ed altri sanguinamenti cutanei e mucosi (vedere paragrafo 4.8). Cautela è consigliata nei pazienti che assumono citalopram in particolare in caso di uso concomitante di anticoagulanti orali, principi attivi noti per influenzare la funzionalità piastrinica o altri principi attivi che possono aumentare il rischio di emorragie (per es.: antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico e medicinali anti-infiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipiridamolo e così pure nei pazienti con anamnesi di disturbi della coagulazione (vedere paragrafo 4.5).

Terapia elettroconvulsiva (TEC)

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

Prolungamento dell'intervallo QT

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

Inibitori delle Monoamino-ossidasi (IMAO)

Gli IMAO non devono essere usati in combinazione con gli SSRI (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori selettivi reversibili delle Monoamino-ossidasi (IMAO)

L'uso combinato di citalopram con gli IMAO-A non è generalmente raccomandato a causa del rischio di insorgenza della sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.5).

Per informazioni sul trattamento concomitante con inibitori non selettivi irreversibili delle Monoamino-ossidasi vedere paragrafo 4.5.

Sintomi da astinenza riscontrati dopo l'interruzione del trattamento con citalopram

Sintomi da astinenza sono comuni quando viene interrotto il trattamento con citalopram, in particolare a seguito di una interruzione improvvisa (vedere paragrafo 4.8). In uno studio clinico sulla prevenzione delle ricadute con citalopram, reazioni avverse dopo l'interruzione del trattamento sono state osservate nel 40% dei pazienti contro il 20% di pazienti che continuavano ad assumere citalopram.

Il rischio della comparsa di sintomi da astinenza dipende da numerosi fattori inclusi la durata e la dose della terapia e la velocità con cui viene ridotto il dosaggio.

I sintomi più comuni includono: capogiri, disturbi sensoriali (incluse parestesie), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione e ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, emicrania, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi della vista. Generalmente questi sintomi sono da lievi a moderati, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi. Questi sintomi si manifestano normalmente entro i primi giorni dall'interruzione del trattamento, tuttavia vi sono stati casi molto rari dell'insorgenza di questi sintomi in pazienti che hanno inavvertitamente dimenticato di prendere una dose.

Generalmente questi sintomi sono autolimitanti e scompaiono entro 2 settimane, tuttavia possono prolungarsi in alcuni individui (2 -3 mesi o più). Pertanto, se si deve interrompere il trattamento, si consiglia di ridurre la dose di citalopram gradualmente lungo periodi di alcune settimane o un mese, in base alle necessità del paziente (vedere "Sintomi da astinenza riscontrati dopo l'interruzione del trattamento con citalopram", paragrafo 4.2).

Eccipienti

Le compresse contengono lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza della lattasi di Lapp o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Sono stati osservati alcuni casi a livello farmacodinamico di sindrome serotoninergica con citalopram, moclobemide e buspirone.

Associazioni controindicate

Inibitori delle Monoamino-ossidasi (IMAO)

La somministrazione contemporanea di citalopram e MAO-inibitori può causare gravi effetti indesiderati, inclusa la sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3).

Sono state osservate reazioni gravi e in alcuni casi fatali nei pazienti che assumono un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) in combinazione con un IMAO, inclusi il MAO-inibitore irreversibile selegilina e i MAO-inibitori reversibili linezolid e moclobemide e nei pazienti che hanno recentemente interrotto il trattamento con SSRI e hanno iniziato ad assumere MAO-inibitori.

Alcuni casi hanno presentato sintomi simili a quelli della sindrome serotoninergica.

I sintomi dati dall'interazione di un principio attivo con un MAO-inibitore sono: agitazione, tremore, mioclono e ipertermia.

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.

Pimozide

La somministrazione contemporanea di una singola dose di 2 mg di pimozide a pazienti trattati con citalopram racemico 40 mg/die per 11 giorni ha causato un aumento di AUC e C_{max} della pimozide, sebbene non consistente lungo tutto il periodo dello studio. La somministrazione contemporanea di pimozide e citalopram ha portato un incremento medio dell'intervallo QT_c di circa 10msec. A causa dell'interazione osservata ad una bassa dose di pimozide, la somministrazione concomitante di citalopram e pimozide è controindicata

Associazioni che richiedono precauzioni di impiego

Selegilina (MAO-B inibitore selettivo)

Uno studio di interazione farmacocinetica/farmacodinamica sulla somministrazione concomitante di citalopram (20 mg/die) e selegilina (un MAO-B inibitore selettivo) non ha mostrato alcuna interazione clinica rilevante. L'uso concomitante di citalopram e selegilina (in dosi maggiori a 10 mg/die) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Farmaci serotoninergici

Litio e triptofano

Nessuno studio clinico ha mostrato interazioni farmacodinamiche quando il citalopram è stato somministrato in concomitanza con il litio. Tuttavia è stato osservato un aumento degli effetti quando gli SSRI sono stati somministrati con il litio o il triptofano e pertanto l'uso contemporaneo di citalopram con questi medicinali deve essere effettuato con cautela. Un monitoraggio di routine dei livelli del litio deve essere continuato normalmente.

L'associazione con farmaci serotoninergici (ad esempio: tramadolo, destrometorfano, petidina, triptofano, oxitriptano, sumatriptan e altri triptani) può condurre ad un aumento degli effetti associati al 5-HT e sindrome serotoninergica.

L'uso contemporaneo di citalopram e 5-HT agonisti, come sumatriptan e altri triptani, non è raccomandato fino a quando non saranno disponibili ulteriori informazioni (vedere paragrafo 4.4).

Erba di San Giovanni

Possono comparire interazioni dinamiche tra gli SSRI e le preparazioni erboristiche contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), con conseguente aumento degli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4). Non sono state studiate interazioni farmacocinetiche.

Emorragie

Si richiede cautela nei pazienti trattati contemporaneamente con anticoagulanti, medicinali che influenzano la funzione piastrinica, come farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), acido acetilsalicilico, dipiridamolo, ticlopidina e altri medicinali (per esempio antipsicotici atipici) che possono aumentare il rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4).

Terapia elettroconvulsiva (TEC)

Non vi sono studi clinici che stabiliscano un rischio o un beneficio a seguito di un uso contemporaneo della terapia elettroconvulsiva (TEC) e citalopram (vedere paragrafo 4.4).

Alcool

Non sono state evidenziate interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra citalopram ed alcool. Tuttavia, l'associazione tra alcool e citalopram non è consigliabile.

Medicinali che inducono ipokaliemia/ipomagnesiemia

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

Medicinali che abbassano la soglia epilettica

Gli SSRI possono abbassare la soglia epilettica. Si richiede cautela quando si effettua un uso contemporaneo con altri medicinali in grado di abbassare la soglia epilettica (per esempio antidepressivi [SSRI], neurolettici [butirofenone e tioxanteni], meflochina, bupropione e tramadolo).

Interazioni farmacocinetiche

La biotrasformazione di citalopram in demetilcitalopram è mediata da CYP2C19 (circa il 38%), CYP3A4 (circa il 31%) e CYP2D6 (circa il 31%) e dagli isoenzimi del sistema citocromo P450. Il fatto che il citalopram sia metabolizzato da più di un sistema CYP significa che l'inibizione della sua biotrasformazione è meno probabile poiché l'inibizione di un enzima può essere compensata da un altro. Pertanto la somministrazione simultanea di citalopram con altri medicinali nella pratica clinica ha una probabilità molto bassa di produrre interazioni farmacocinetiche con i medicinali.

Cibo

L'assorbimento e le altre proprietà farmacocinetiche del citalopram non sono risultate influenzate dal cibo.

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica del citalopram

La co-somministrazione con ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) non ha portato cambiamenti della farmacocinetica di citalopram.

Uno studio sulle interazioni farmacocinetiche tra il litio e citalopram non ha mostrato alcuna interazione farmacocinetica (vedere anche sopra).

Cimetidina

La Cimetidina, un noto inibitore enzimatico, 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 concomitante di escitalopram (l'enantiomero attivo del citalopram) con 30 mg di omeprazolo una volta al giorno (un inibitore del CYP2C19) ha portato ad un moderato (circa il 50%) aumento delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram. Pertanto, si deve usare cautela quando viene utilizzato in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (ad esempio omeprazolo, esomeprazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina).

Metoprololo

L'escitalopram (l'enantiomero attivo del citalopram) è un inibitore dell'enzima CYP2D6. Si deve usare cautela quando citalopram è co-somministrato con medicinali che sono principalmente metabolizzati da questo enzima e che hanno un ristretto indice terapeutico, per esempio flecainide, propafenone e metoprololo (quando usato per l'insufficienza cardiaca), o alcuni medicinali che agiscono sul sistema nervoso centrale che sono principalmente metabolizzati da CYP2D6, come antidepressivi quali desipramina, clomipramina e nortriptilina o antipsicotici come risperidone, tioridazina e aloperidolo. L'aggiustamento della dose può essere necessario.

L'associazione di citalopram e metoprololo comporta un raddoppiamento dei livelli plasmatici di metoprololo. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla pressione sanguigna o sulla frequenza cardiaca.

Effetti del citalopram su altri medicinali

Uno studio d'interazione farmacocinetica/farmacodinamica sulla co-somministrazione di citalopram e metoprololo (un substrato di CYP2D6) ha mostrato un raddoppiamento delle concentrazioni di metoprololo. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla pressione sanguigna o sulla frequenza cardiaca di volontari sani.

Il citalopram e il demetilcitalopram sono inibitori trascurabili di CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4 e solo deboli inibitori di CYP1A2, CYP2C19 e CYP2D6 se paragonati ad altri SSRI riconosciuti come importanti inibitori.

Levomepromazina, digossina, carbamazepina

Sono state osservate interazioni farmacocinetiche nulle o molto piccole ma di nessuna rilevanza clinica tra citalopram e i substrati del CYP1A2 (clozapina e teofillina), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramina e mefenitoina), CYP2D6 (sparteina, imipramina, amitriptilina, risperidone) e CYP3A4 (warfarin, carbamazepina [e i suoi metaboliti carbamazepina epossido] e triazolam).

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra citalopram e levomepromazina o digossina (ciò indica che il citalopram non induce né inibisce la P-glicoproteina).

Desipramina, imipramina

In un studio farmacocinetico non sono stati osservati effetti sui livelli di citalopram o imipramina, sebbene i livelli di desipramina, il primo metabolita dell'imipramina, erano aumentati. Quando la desipramina è associata a citalopram, si osserva un aumento della concentrazione di desipramina nel plasma. Può essere necessaria una riduzione della dose di desipramina.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dati pubblicati relativi a donne in gravidanza (più di 2500 risultati osservati) non hanno mostrato malformazioni fetali o tossicità neonatale. Tuttavia il citalopram non deve essere usato durante la gravidanza se non quando chiaramente necessario e solo dopo un'attenta considerazione del rischio/beneficio.

I neonati devono essere tenuti sotto osservazione se l'uso materno di citalopram continua nelle ultime fasi della gravidanza, in particolare nel terzo trimestre. L'interruzione improvvisa deve essere evitata durante la gravidanza.

I seguenti sintomi possono verificarsi nei neonati dopo l'uso di SSRI/SNRI da parte della madre durante gli stadi più avanzati della gravidanza: difficoltà respiratoria, cianosi, apnea, convulsioni, instabilità della temperatura, difficoltà ad alimentarsi, vomito, ipoglicemia, ipertonica, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto continuo, sonnolenza e difficoltà ad addormentarsi. Questi sintomi possono essere dovuti a effetti serotonergici o a sindrome da astinenza. Nella maggior parte dei casi le complicazioni iniziano immediatamente o subito (<24 ore) dopo il parto.

Dati epidemiologici indicano che l'uso di farmaci SSRI durante la gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (IPPN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi per 1000 gravidanze. Nella popolazione in generale si sono verificati da 1 a 2 casi di IPPN su 1000 gravidanze.

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva, ma non hanno indicato effetti dannosi diretti rispetto a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Il citalopram viene escreto nel latte materno. Si ritiene che il lattante assuma circa il 5% del peso correlato alla dose giornaliera della madre (in mg/kg). Nei neonati non sono stati osservati eventi, o sono stati osservati solo eventi minori. Tuttavia, le informazioni esistenti sono insufficienti per la valutazione del rischio per il bambino. Si raccomanda cautela. Se il trattamento con

citalopram è considerato necessario, si deve prendere in considerazione l'interruzione dell'allattamento al seno..

Fertilità maschile

I dati sugli animali hanno dimostrato che il 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 alcun impatto sulla fertilità.

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

Il citalopram ha un'influenza bassa o moderata sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I medicinali psicoattivi possono ridurre la capacità di giudizio e di reazione alle emergenze.

I pazienti devono essere avvertiti di questi effetti e che la loro abilità a guidare auto e ad operare con macchinari ne può essere influenzata.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati con citalopram sono in genere lievi e transitori. Essi sono più frequenti durante la prima o le prime due settimane di trattamento e di solito si attenuano successivamente. Gli effetti indesiderati sono descritti secondo la classificazione sistemica organica MedDRA.

Per i seguenti effetti indesiderati è stata osservata una relazione dose-risposta: aumentata sudorazione, secchezza della bocca, insonnia, sonnolenza, diarrea, nausea e stanchezza.

La tabella che segue mostra la percentuale di effetti indesiderati associati agli SSRI e/o citalopram osservato in studi con $\geq 1\%$ dei pazienti in doppio cieco, controllati con placebo, o nel periodo post-marketing.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota: trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni allergiche

Molto raro: reazioni anafilattoidi

Non nota: ipersensibilità, reazione anafilattica.

Disturbi endocrini

Molto raro: prolattinemia
Non nota: secrezione inappropriata di ADH.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: diminuzione dell'appetito, perdita di peso
Non comune: aumento dell'appetito, aumento di peso
Raro: iponatriemia
Non nota: ipokaliemia.

Disturbi psichiatrici

Comune: agitazione, nervosismo, disturbi del sonno, orgasmo anormale (donna), sogni anomali, amnesia, ansia, diminuzione della libido, apatia e confusione
Non comune: aggressività, allucinazioni, manie, depersonalizzazione, euforia e aumento della libido
Non nota: attacchi di panico (questi sintomi possono essere dovuti alla patologia esistente), bruxismo, agitazione, pensieri suicidi, comportamento suicida¹.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: sonnolenza, cefalea, capogiri, insonnia
Comune: emicrania, tremore, capogori, disturbi dell'attenzione e parestesia
Non comune: sincope
Raro: crisi convulsive di tipo "grande male", discinesia, alterazioni del gusto
Non nota: convulsioni, sindrome serotoninergica, disturbi extrapiramidali, acatisia, disturbi del movimento.

Patologie dell'occhio

Molto comune: disturbi di accomodazione visiva
Comune: anomalie della visione
Non comuni: midriasi (che può portare a glaucoma ad angolo stretto), vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)
Non nota: disturbi della vista.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: tinnito.

Patologie cardiache

Molto comune: palpitazioni
Non comune: bradicardia, tachicardia
Molto raro: aritmie sopraventricolari e ventricolari
Non nota: aritmie ventricolari, inclusa torsione di punta, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma

Patologie vascolari

Comune: ipotensione, ipertensione
Raro: emorragia
Non nota: ipotensione ortostatica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: rinite, sinusite e sbadigli

Non comune: tosse

Non nota: epistassi.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea, secchezza della bocca

Comune: dispepsia, diarrea, vomito, costipazione, dolore addominale, flatulenza e aumento della salivazione

Non nota: emorragia gastrointestinale (compresa emorragia rettale).

Patologie epatobiliari

Raro: epatite

Non nota: test anormali della funzionalità epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: aumento della sudorazione

Comune: prurito

Non comune: orticaria, alopecia, eruzione cutanea, porpora, reazioni di fotosensibilità

Non nota: ecchimosi, angioedema.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia, artralgia.

Patologie renali e urinarie

Comune: disturbi della minzione e poliuria

Non comune: ritenzione urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: mancata eiaculazione, problemi di eiaculazione, dismenorrea e impotenza

Non comuni: Donne: menorragia

Non nota: Donne: metrorragia

Uomini: priapismo, galattorrea.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: astenia

Comune: affaticamento

Non comune: malessere, edema

Raro: piressia.

¹Casi di pensieri e comportamenti suicidi sono stati riportati durante il trattamento con citalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Frattura delle ossa

Studi epidemiologici, principalmente condotti in pazienti di età uguale o superiore a 50 anni, mostrano un aumentato rischio di frattura delle ossa nei pazienti che assumono SSRIs e TCAs. Il meccanismo che determina questo rischio non è noto.

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 astinenza osservati in seguito ad interruzione del trattamento con citalopram

L'interruzione di citalopram (soprattutto se brusca) porta in genere a sintomi da astinenza. Le reazioni più comunemente riportate sono: capogiri, disturbi sensoriali (inclusa 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.

Questi eventi sono generalmente da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia, in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Pertanto si consiglia, quando il trattamento citalopram non è più necessario, che l'interruzione venga effettuata tramite la graduale diminuzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Tossicità

Dati clinici completi relativi al sovradosaggio di citalopram sono limitati e molti casi riguardano sovradosaggi dovuti ad un uso contemporaneo con altri medicinali/alcool. Il citalopram è stato somministrato a pazienti con potenziale rischio di suicidio e sono stati riportati casi di tentativi di suicidio. Spesso mancano dettagli relativi alla dose esatta. Casi mortali di sovradosaggio sono stati riportati con il citalopram da solo; tuttavia la maggior parte dei casi letali riguardava sovradosaggi di medicinali co-somministrati. La dose letale non è nota. Pazienti sono sopravvissuti all'ingestione fino a 2 g di citalopram. Gli effetti sono potenziati dall'alcol assunto contemporaneamente e vi è una potenziale interazione con IMAO e antidepressivi triciclici.

Sintomi

I seguenti sintomi sono stati riportati nei casi di sovradosaggio di citalopram: nausea, dormiveglia, distonia, convulsioni, tachicardia, sonnolenza, prolungamento dell'intervallo QT, coma, vomito, tremore, ipotensione, arresto cardiaco, sindrome serotoninergica, agitazione, bradicardia, capogiri, blocco di branca, prolungamento del QRS, ipertensione, midriasi, torsione di punta, stupore, sudorazione, cianosi, iperventilazione, iperpiressia e aritmie atriali e ventricolari. Raramente, i sintomi da "sindrome serotoninergica" possono comparire in caso di grave intossicazione. Questo comprende l'alterazione dello stato mentale, iperattività neuromuscolare e instabilità autonoma. Possono verificarsi iperpiressia e aumento della creatinina sierica. La rhabdomiolisi è rara.

Gestione

Non è disponibile un antidoto specifico per il citalopram. Il trattamento è sintomatico e di supporto e comprende il mantenimento dell'apertura delle vie aeree e monitoraggio dell'ECG e dei segni vitali fino a quando non sono stabili. Se la dose assunta del medicinale è elevata e l'ingestione è recente, può essere presa in considerazione la lavanda gastrica (se il paziente ha perso coscienza, prima deve essere eseguita l'intubazione).

Si deve tenere in considerazione il carbone attivo in adulti e bambini che hanno ingerito più di 5mg/kg di peso corporeo entro un'ora. Il carbone attivo dato mezz'ora dopo l'assunzione di citalopram ha mostrato di ridurre del 50% l'assorbimento.

Può anche essere considerata un'accelerazione dell'evacuazione attraverso lassativi osmotici, ad esempio solfato di sodio. L'ECG e i segni vitali devono essere monitorati.

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.

In presenza di compromissione dello stato di coscienza il paziente deve essere intubato.

Il controllo di convulsioni con diazepam per via endovenosa se queste sono frequenti e prolungate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) Codice ATC: N 06A B04

Meccanismo di azione

Studi biochimici e comportamentali hanno dimostrato che citalopram è un potente inibitore della ricaptazione della serotonina (5-HT). Il trattamento a

lungo termine con citalopram non induce tolleranza in seguito all'inibizione dell'uptake della 5-HT.

Il citalopram è un inibitore molto selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), con nessuno o con minimi effetti sull'uptake di noradrenalina (NA), dopamina (DA) e acido gamma-aminobutirrico (GABA).

A differenza di molti antidepressivi triciclici ed alcuni dei più recenti SSRI, citalopram ha affinità nulla o minima su di una serie di recettori tra cui: 5-HT_{1A}, 5-HT₂, recettori D₁ e D₂ della dopamina, alfa1-, alfa2- e beta-adrenocettori, istamina H₁, muscarinici, colinergici, benzodiazepinici, recettori oppioidi. La mancanza di affinità per altri recettori è stata confermata usando una serie di test funzionali *in vitro* su organi isolati e così pure con test *in vivo*. Questa assenza di effetti su altri recettori potrebbe spiegare perché citalopram produce minori effetti collaterali tradizionali come secchezza delle fauci, disturbi della vescica ed intestinali, visione annebbiata, sedazione, cardiotoxicità e ipotensione ortostatica.

I principali metaboliti del citalopram sono tutti SSRI benché i loro rapporti di potenza e selettività siano inferiori a quelli del citalopram. Tuttavia, i rapporti di selettività dei metaboliti di citalopram sono superiori a quelli degli SSRI di ultima generazione. I metaboliti non contribuiscono all'effetto antidepressivo globale.

Effetti farmacodinamici

La soppressione del sonno REM è considerata predittiva dell'attività antidepressiva. Come gli antidepressivi triciclici, gli altri SSRI ed i MAO-inibitori, citalopram sopprime il sonno REM e aumenta il sonno profondo a onde lente. Benché il citalopram non si leghi ai recettori oppioidi, esso potenzia gli effetti nocicettivi degli analgesici oppioidi comunemente usati. A seguito di somministrazione di citalopram è stato osservato un potenziamento dell'iperattività indotta da d-anfetamina.

Nell'uomo il citalopram non compromette l'attività cognitiva (funzione intellettuale) e psicomotoria e presenta minime proprietà sedative, sia da solo che in combinazione con alcool.

In uno studio a dose singola il citalopram non ha ridotto il flusso della saliva in volontari umani e in nessuno degli studi su volontari sani il citalopram ha mostrato una significativa influenza sui parametri cardiovascolari. Il citalopram non ha effetto sui livelli sierici di prolattina e dell'ormone della crescita.

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento del citalopram è quasi completo e indipendente dall'assunzione di cibo (T_{max} media 3,8 ore). La biodisponibilità orale è circa l'80%.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione (V_d)_β è circa 12,3 L/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è inferiore all'80% per il citalopram e i suoi principali metaboliti.

Biotrasformazione

Il citalopram viene metabolizzato in demetilcitalopram, didemetilcitalopram, citalopram-N-ossido e in un derivato deaminato inattivo dell'acido propionico. Tutti i metaboliti attivi sono a loro volta SSRI, anche se più deboli del composto originario. Il citalopram immodificato è il composto predominante nel plasma.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione ($T_{1/2\beta}$) è di circa 1,5 giorni e la clearance plasmatica sistemica del citalopram (Cl_s) è circa 0,33 L/min, e la clearance plasmatica orale (Cl_{oral}) è circa 0,41 L/min.

Il citalopram viene escreto principalmente per via epatica (85%) e il rimanente (15%) per via renale. Circa il 12% della dose giornaliera viene escreta nelle urine come citalopram immodificato. La clearance epatica (residua) è di circa 0,35 L/min mentre la clearance renale è circa 0,068 L/min.

Linearità/Non linearità

La cinetica è lineare. I livelli plasmatici dello steady state vengono raggiunti in 1-2 settimane. Concentrazioni medie di 250 nmol/L (100-500 nmol/L) sono raggiunte con una dose giornaliera di 40 mg. Non esiste una chiara relazione tra livelli plasmatici di citalopram e effetto terapeutico o effetti collaterali.

Pazienti anziani (≥65 anni)

Nei pazienti anziani sono stati evidenziati un'emivita più lunga e diminuiti valori di clearance dovuti a una ridotta attività metabolica.

Ridotta funzionalità epatica

Il citalopram viene eliminato più lentamente nei pazienti con ridotta funzionalità epatica. L'emivita di citalopram è circa due volte più lunga e le concentrazioni allo stadio stazionario di una data dose saranno circa due volte più elevate rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale.

Ridotta funzionalità renale

Il citalopram viene eliminato più lentamente nei pazienti con riduzione da lieve a moderata della funzionalità renale, senza un importante impatto sulla farmacocinetica del citalopram. Al momento non sono disponibili informazioni sul trattamento di pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 20 ml/min).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Citalopram ha una tossicità acuta bassa. Negli studi di tossicità cronica non ci sono stati risultati preoccupanti per l'uso terapeutico di citalopram. Il citalopram non ha alcuna potenzialità mutagena o cancerogena. Sulla base dei dati da studi sulla tossicità riproduttiva (segmenti I, II e III) non c'è ragione di avere speciale attenzione per l'uso di citalopram nelle donne in età fertile. Studi di embriotossicità nel ratto con dosi tossiche nella madre hanno mostrato anomalie scheletriche. Gli effetti possono essere correlati all'attività farmacologica o ad un effetto indiretto dovuto alla tossicità materna. Gli studi peri- e post-natali hanno rivelato una sopravvivenza ridotta della prole durante il periodo di allattamento. Il rischio potenziale nell'uomo non è noto.

In studi a dosi ripetute nei ratti è stata osservata fosfolipidolisi in diversi organi. Tale effetto è reversibile con l'interruzione della somministrazione. L'accumulo di fosfolipidi è stato osservato in studi animali a lungo termine con alcuni farmaci cationici anfifilici. La rilevanza clinica di questi risultati non è chiara.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Amido di mais
Copovidone
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato.

Rivestimento delle compresse

Opadry white 20H 58983
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Glicole propilenico
Idrossipropilcellulosa
Talco.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari precauzioni per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto della confezione

Blister strip in PVC / PVdC chiuso con un foglio di alluminio tramite una lacca a caldo

Confezioni contenenti 1, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 o 250 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranbaxy Italia S.p.A.
Piazza Filippo Meda, 3
20121 - Milano

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Citalopram Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film - 14 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111224

Citalopram Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film - 20 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111236

Citalopram Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film - 28 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111248

Citalopram Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film - 30 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111251

Citalopram Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film - 50 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111263

Citalopram Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film - 56 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111275

Citalopram Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film - 98 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111287

Citalopram Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film - 100 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111299

Citalopram Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film - 250 cpr. in blister
PVC/PVDC

AIC n. 037111301

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

Ottobre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO