

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CITALOPRAM TECNIGEN 20 mg compresse rivestite con film

CITALOPRAM TECNIGEN 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CITALOPRAM TECNIGEN 20 mg compresse rivestite con film

Principio attivo:

citalopram bromidrato 25,00 mg pari a citalopram 20 mg

CITALOPRAM TECNIGEN 40 mg compresse rivestite con film

Principio attivo:

citalopram bromidrato 50,00 mg pari a citalopram 40 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sindromi depressive endogene e prevenzione delle ricadute e delle ricorrenze.

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

2 Posologia e modo di somministrazione

Depressione

Adulti:

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

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

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

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

Disturbi di panico

Adulti:

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

ad un massimo di 40 mg al giorno. La massima efficacia viene raggiunta dopo circa 3 mesi di trattamento.

Nei disturbi con crisi di panico il trattamento è a lungo termine.

Il mantenimento della risposta clinica è stato dimostrato durante il trattamento prolungato (1 anno).

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

Ridotta funzionalità epatica

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

Insufficienza renale:

In questi pazienti è consigliabile attenersi al dosaggio minimo consigliato.

Metabolizzatori lenti del CYP2C19

Per i pazienti noti per essere metabolizzatori lenti in merito al CYP2C19 è raccomandata una dose iniziale di 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).

Pazienti anziani (> 65 anni di età)

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

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

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

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

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento.

Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento. Quando si interrompe il trattamento con CITALOPRAM TECNIGEN la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno 1-2 settimane per ridurre il rischio di reazione da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

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

4.3 Controindicazioni

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

Età inferiore ai 18 anni.

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

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

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)

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

Alcuni casi presentavano un quadro simile alla sindrome da serotonina.

Citalopram non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con MAO-inibitori, inclusa selegilina in dosi giornaliere superiori a 10 mg/die.

Citalopram non deve essere somministrato prima di 14 giorni dopo la sospensione di un MAO-inibitore irreversibile o per il tempo specificato dopo la sospensione di un MAO-inibitore reversibile (RIMA) come indicato nel testo di prescrizione del RIMA.

I MAO-inibitori non devono essere introdotti prima di 7 giorni dopo la sospensione di citalopram. (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze Speciali e precauzioni di impiego

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

Uso nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età

Gli antidepressivi non devono essere utilizzati per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base alle esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari.

Per di più, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Ansia paradossa

Alcuni pazienti con disturbo di panico possono presentare un'accentuazione dei sintomi d'ansia all'inizio della terapia con antidepressivi.

Queste reazioni paradosse generalmente si attenuano entro le prime due settimane dall'inizio del trattamento. Si consiglia una dose di partenza più bassa per ridurre la probabilità di effetti ansiogeni paradossi (vedere paragrafo 4.2).

Iponatremia

È stata segnalata iponatriemia, probabilmente dovuta ad una secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH), come reazione avversa rara con l'uso di SSRI e generalmente è reversibile dopo l'interruzione della terapia. Sembra che le donne anziane costituiscano un gruppo particolarmente a rischio.

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento del quadro clinico

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

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

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

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

Acatisia/irrequietezza psicomotoria

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

Mania

In pazienti con malattia maniaco-depressiva si può verificare un cambiamento verso la fase maniacale. Citalopram deve essere interrotto se il paziente entra in una fase maniacale e si deve istituire un trattamento appropriato con neurolettici.

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

È importante monitorare assiduamente il paziente durante il periodo iniziale.

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

Quando si interrompe bruscamente il trattamento con inibitori della ricaptazione della serotonina possono comparire insonnia, vertigini, sudorazione, palpitazioni, nausea, ansia, irritabilità, parestesie e cefalea, pertanto, quando si decide di interrompere il trattamento le dosi devono essere diminuite in modo graduale per

ridurre al minimo l'entità di tali sintomi. Porre attenzione a non interpretare tali sintomi attribuendoli ad un peggioramento della malattia psichiatrica trattata.

Crisi convulsive

Le crisi convulsive sono un potenziale rischio con l'uso di farmaci antidepressivi. Citalopram deve essere interrotto in tutti i pazienti in cui si manifestano crisi convulsive.

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

Citalopram deve essere evitato in pazienti con epilessia instabile ed i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati. Citalopram deve essere interrotto se si verifica un aumento nella frequenza di crisi convulsive.

Diabete

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

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

Sindrome da serotonina

È stata raramente segnalata una "sindrome da serotonina" nei pazienti in trattamento con SSRI. La comparsa di una serie di sintomi, tra cui agitazione, confusione, tremore, mioclonie ed ipertermia, può costituire i prodromi della sindrome. Il trattamento con citalopram deve essere immediatamente interrotto e deve essere iniziata una terapia sintomatica.

Medicinali serotoninergici

Citalopram non deve essere usato assieme a prodotti medicinali con effetti serotoninergici come sumatriptan o altri triptani, tramadolo, ossitriptano e triptofano.

Emorragia

Con gli SSRI sono stati segnalati tempi di sanguinamento prolungati e/o anomalie del sanguinamento quali ecchimosi, emorragie ginecologiche, sanguinamenti gastrointestinali ed altre forme di emorragia cutanea o di sanguinamento delle mucose (vedere paragrafo 4.8).

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

Inoltre, tali farmaci vanno somministrati con cautela nei pazienti con precedenti di disturbi della coagulazione (vedere paragrafo 4.5).

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

Disfunzione sessuale

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della serotonina-noradrenalina (SNRI) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere

paragrafo 4.8). Sono stati segnalati casi di disfunzione sessuale a lungo termine con persistenza dei sintomi dopo l'interruzione dell'uso di SSRI/SNRI.

Terapia elettroconvulsivante (ECT)

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

Erba di San Giovanni/Iperico

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso concomitante di citalopram e preparazioni a base di erbe contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Pertanto citalopram e le preparazioni contenenti l'Erba di San Giovanni non devono essere assunte contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con SSRI

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

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

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

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

Psicosi

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

Prolungamento dell'intervallo QT

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

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

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

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

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

Glaucoma ad angolo chiuso

Gli SSRI, incluso citalopram, possono influenzare le dimensioni della pupilla provocando midriasi. Questo effetto midriatico ha il potenziale di restringere l'angolo dell'occhio determinando un aumento di pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, specialmente nei pazienti predisposti. Pertanto citalopram deve essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o con anamnesi di glaucoma.

MAO-inibitori

La somministrazione contemporanea di citalopram e MAO-inibitori può causare crisi ipertensive. Pertanto citalopram non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con MAO-inibitori e comunque non prima di almeno 14 giorni dopo la loro sospensione. Un trattamento a base di MAO-inibitori può essere iniziato 7 giorni dopo la sospensione del citalopram (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Insufficienza epatica e compromissione della funzionalità renale

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

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

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

Associazioni controindicate

MAO-inibitori

L'uso contemporaneo di citalopram e MAO-inibitori può provocare gravi effetti indesiderati, inclusa la sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati casi di reazioni gravi, e talvolta fatali, in pazienti sottoposti ad un trattamento con SSRI associato ad un inibitore delle monoammino ossidasi (MAO), compresi selegilina, un IMAO irreversibile (selettivo), e linezolid, un IMAO reversibile (non selettivo) e moclobemide (selettivo per tipo IA), ed in pazienti che avevano recentemente interrotto il trattamento con un SSRI ed avevano iniziato la terapia con un IMAO. Alcuni casi si presentavano con caratteristiche simili a quelle della sindrome da serotonina. I sintomi da interazione con un IMAO includono: 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 sparfloxacin, moxifloxacin, eritromicina IV, pentamidina, trattamenti antimalarici, in particolare alofantrina), alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina).

Pimozide

La co-somministrazione di una dose singola di 2 mg di pimozide in soggetti che sono stati trattati con citalopram recemico 40 mg/die per 11 giorni, ha causato un aumento nell'AUC e C_{max} di pimozide sebbene non costante durante lo studio. La co-somministrazione di pimozide e citalopram ha determinato un aumento medio dell'intervallo QT di circa 10msec. Poiché questa interazione era già stata osservata dopo somministrazione di una dose singola di pimozide, la somministrazione concomitante con citalopram è controindicata.

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

Selegilina (inibitore MAO-B selettivo)

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

Prodotti medicinali serotoninergici

Litio e Triptofano

Non sono state riscontrate interazioni farmacodinamiche tra litio e citalopram in studi clinici in cui citalopram era stato somministrato con il litio. Tuttavia, sono stati segnalati effetti aumentati quando i farmaci SSRI vengono somministrati in associazione al litio o al triptofano. Si consiglia di usare cautela in caso di utilizzo contemporaneo di citalopram con questi principi attivi. Il monitoraggio di routine dei livelli di litio deve essere proseguito come di consuetudine.

La co-somministrazione di farmaci serotoninergici (ad es. tramadolo, sumatriptan) può potenziare gli effetti associati al 5-HT. Finché non saranno disponibili ulteriori dati l'uso concomitante di citalopram e 5-HT agonisti, come sumatriptan e altri triptani, non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Erba di San Giovanni/Iperico

Possono verificarsi interazioni dinamiche tra gli SSRI e preparati a base di erba di San Giovanni, con un conseguente aumento degli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4). Le interazioni farmacocinetiche non sono state investigate.

Emorragia

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

Terapia Elettroconvulsivante (ECT)

Non ci sono studi clinici che stabiliscono i rischi o i benefici dell'uso combinato di terapia elettroconvulsiva (ECT) e citalopram (vedere paragrafo 4.4).

Alcool

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

Medicinali che inducono ipopotassemia/ipomagnesemia

Si raccomanda cautela per l'uso concomitante di medicinali che inducono ipopotassemia/ipomagnesemia poiché queste condizioni aumentano il rischio di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che abbassano la soglia convulsiva

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

Interazioni farmacocinetiche

La biotrasformazione di citalopram a demetilcitalopram viene mediata dagli isoenzimi CYP2C19 (circa il 38%), CYP3A4 (circa il 31%) e CYP2D6 (circa il 31%) del sistema citocromo P450. Il fatto che citalopram viene metabolizzato da più isoenzimi del CYP450 significa che l'inibizione della sua biotrasformazione è meno probabile che l'inibizione di un enzima può essere compensata da un altro. L'inibizione degli isoenzimi CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4 da parte di citalopram e demetilcitalopram è trascurabile ed i due composti sono solo inibitori deboli degli isoenzimi CYP1A2, CYP2C19 e CYP2D6 rispetto ad altri SSRI, con cui è stata dimostrata una inibizione significativa. Pertanto, è improbabile che citalopram inibisca il metabolismo di farmaci mediato da P450 a dosi terapeutiche.

Cibo

Non è stato segnalato che l'assorbimento e altre proprietà farmacocinetiche di citalopram siano influenzate dal cibo.

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di citalopram

La co-somministrazione di ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) non modifica la farmacocinetica di citalopram.

Uno studio sull'interazione farmacocinetica tra litio e citalopram non ha rivelato interazioni (vedi sopra).

Cimetidina

Cimetidina, un noto inibitore enzimatico, causa un moderato aumento dei livelli plasmatici medi di citalopram allo stato stazionario. Si raccomanda cautela quando si somministra citalopram in combinazione con cimetidina.

La somministrazione contemporanea di escitalopram (l'enantiomero attivo di citalopram) con omeprazolo (un inibitore del CYP2C19) 30 mg una volta al giorno ha prodotto un moderato aumento (circa 50%) nelle concentrazioni plasmatiche di escitalopram. Occorre quindi usare cautela nell'utilizzo contemporaneo di inibitori del CYP2C19 (ad esempio omeprazolo, esomeprazolo, fluconazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) o cimetidina. Una riduzione della dose di citalopram può essere necessaria sulla base del monitoraggio degli effetti collaterali durante il trattamento concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Metoprololo

Si raccomanda cautela quando citalopram è somministrato contemporaneamente a medicinali che sono metabolizzati principalmente da questo enzima, e che hanno un ristretto indice terapeutico, come flecainide, propafenone e metoprololo (quando usato nell'insufficienza cardiaca), o alcuni medicinali che agiscono sul SNC e che sono principalmente metabolizzati dal CYP2D6, ad esempio antidepressivi come desipramina, clomipramina e nortriptilina o antipsicotici come risperidone, tioridazina e aloperidolo. L'aggiustamento del dosaggio può essere necessario. La co-somministrazione con metoprololo comporta un raddoppiamento dei livelli plasmatici di quest'ultimo ma senza un aumento statisticamente significativo dell'effetto del metoprololo sulla pressione sanguigna e sul ritmo cardiaco.

Effetti di citalopram su altri farmaci

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

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

Levomepromazina, digossina, carbamazepina

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

Desipramina, Imipramina

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati pubblicati su donne in gravidanza (più di 2500 risultati pubblicati), indicano nessuna tossicità malformativa feto/neonatale. Citalopram non può essere usato durante la gravidanza, a meno che non sia chiaramente necessario e solo dopo un'attenta considerazione del rischio/beneficio.

I neonati devono essere tenuti in osservazione se l'uso del citalopram nella madre si è protratto nelle ultime fasi della gravidanza, in particolare nel terzo trimestre. Durante la gravidanza deve essere evitata una brusca interruzione. In seguito all'uso da parte della madre di SSRI/SNRI durante le ultime fasi della gravidanza, i neonati possono manifestare i seguenti sintomi: distress respiratorio, cianosi, apnea, convulsioni, temperatura instabile, difficoltà nella nutrizione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperriflessia, tremore, stato di agitazione, irritabilità, letargia, pianto cronico, sonnolenza e difficoltà a dormire. Questi sintomi possono essere dovuti sia agli effetti serotonergici, sia ai sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicazioni iniziano immediatamente dopo il parto o nelle ore immediatamente successive (meno di 24 ore).

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, particolarmente verso la fine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato approssimativamente di 5 casi su 1000 gravidanze. Nella popolazione totale si manifestano da 1 a 2 casi di PPHN su 1000 gravidanze.

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

Allattamento

Citalopram viene escreto nel latte materno. Si stima che il lattante riceva circa il 5% del peso correlato alla dose giornaliera assunta dalla madre (in mg/kg). Nessun evento o solo eventi di lieve entità sono stati osservati nei neonati. Comunque, le informazioni esistenti sono insufficienti per valutare il rischio nei bambini. Si raccomanda cautela.

Fertilità

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

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

Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

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

Citalopram ha una minore o moderata influenza sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Ipersensibilità, reazione anafilattica
Patologie endocrine	Non nota	Inappropriata secrezione dell'ormone ADH
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito, diminuzione del peso
	Non comune	Aumento dell'appetito, aumento del peso
	Raro	Iponatremia
	Non nota	Ipopotassiemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Agitazione, libido diminuita, ansia, nervosismo, stato confusionale, orgasmo anormale (donne), sogni anormali
	Non comune	Aggressione, depersonalizzazione, allucinazione, mania
	Non nota	Attacchi di panico, bruxismo, irrequietezza, ideazione suicidaria, comportamento suicidario ¹
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza, insonnia, cefalea
	Comune	Tremore, parestesia, capogiro, disturbi dell'attenzione
	Non comune	Sincope
	Raro	Convulsione da grande male, discinesia, alterazione del gusto

	Non nota	Convulsioni, sindrome da serotonina, disturbi extrapiramidali, acatisia, disturbi del movimento
Patologie dell'occhio	Non comune	Midriasi
	Non nota	Disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Bradycardia, tachicardia
	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta
Patologie vascolari	Raro	Emorragia
	Non nota	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Sbadiglio
	Non nota	Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Bocca secca, nausea
	Comune	Diarrea, vomito, stitichezza
	Non nota	Emorragia gastrointestinale (inclusa emorragia rettale)
Patologie epatobiliari	Raro	Epatite
	Non nota	Test anormali della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Sudorazione aumentata
	Comune	Prurito
	Non comune	Orticaria, alopecia, rash, porpora, reazione di fotosensibilità
	Non nota	Ecchimosi, angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia, artralgia
Patologie renali e urinarie	Non comune	Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Impotenza, disturbi di eiaculazione, mancanza di eiaculazione
	Non comune	Femmine: menorragia
	Non nota	Femmine: metrorragia, emorragia postpartum Maschi: priapismo, galattorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento
	Non comune	Edema
	Raro	Piressia

- 1 Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati segnalati durante la terapia con citalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Fratture ossee

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

Prolungamento dell'intervallo QT

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

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento

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

Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati sono stati vertigini, disturbi del sensorio (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi.

Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto che, se non è più richiesto il trattamento con citalopram, sia messa in atto un'interruzione graduale, condotta tramite un decremento graduale della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Tossicità

I dati clinici comprensivi sul sovradosaggio da citalopram sono limitati e molti casi coinvolgono sovradosaggi concomitanti con altri farmaci/alcool. Sono stati segnalati casi fatali da sovradosaggio di citalopram da solo; comunque la maggior parte dei casi fatali è dovuta al sovradosaggio con medicazioni concomitanti.

Sintomi

Nei casi di sovradosaggio sono stati segnalati i seguenti sintomi: convulsioni, tachicardia, sonnolenza, prolungamento dell'intervallo QT, coma, vomito, tremore, ipotensione, arresto cardiaco, nausea, sindrome da serotonina, agitazione, bradicardia, capogiro, blocco di branca, prolungamento del QRS, ipertensione, midriasi, torsioni di punta, stupore, sudorazione, cianosi, iperventilazione e aritmia atrioventricolare.

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

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

È raro che il sovradosaggio sia fatale. Un paziente adulto è sopravvissuto dopo aver ingerito 5.200 mg di citalopram.

Trattamento

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

Si consiglia monitoraggio ECG nel caso di sovradosaggio in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia/bradiaritmia, in pazienti che siano in trattamento concomitante con medicinali che prolungano l'intervallo QT, o in pazienti con metabolismo alterato (i.e. compromissione epatica).

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: N 06 AB 04

Citalopram è un nuovo derivato biciclico ftalenico con effetto antidepressivo.

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

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

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

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

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

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

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

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

2 **Proprietà farmacocinetiche**

Assorbimento

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

Distribuzione

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

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

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

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

Biotrasformazione

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

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

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

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

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

Eliminazione

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

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

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

Linearità

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

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

Pazienti anziani (>65 anni)

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

Funzionalità epatica ridotta

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

Funzionalità renale ridotta

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

Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

Non è stata effettuata una valutazione tra concentrazione plasmatica ed effetto; nemmeno gli effetti collaterali sembrano correlati alle concentrazioni plasmatiche del farmaco.

Il fattore di conversione da nM a ng/ml (riferito alla base) è 0,32 per il citalopram e 0,31 per il demetilcitalopram.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il farmaco non ha potere teratogeno e non influisce sulla riproduzione o sulle condizioni perinatali, non ha effetto mutageno né carcinogenetico.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse vengono confezionate in blister PVC/Alluminio.

28 compresse 20 mg

14 compresse 40 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione speciale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIGEN S.R.L.

Via Galileo Galilei 40, 20092

Cinisello Balsamo - Milano (MI).

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"20 mg compresse rivestite" 28 compresse: AIC n. 036057040

"40 mg compresse rivestite" 14 compresse: AIC n. 036057053

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 ottobre 2008

Data del rinnovo più recente:

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CITALOPRAM TECNIGEN 40 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Gocce orali 40 mg/ml, soluzione

Un ml (= 20 gocce) di soluzione contiene:

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

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Depressione

Adulti:

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

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

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

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

Disturbi di panico

Adulti:

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

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

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

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

Pazienti anziani (> 65 anni di età)

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

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

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

Ridotta funzionalità epatica

Per i pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata, la dose iniziale raccomandata per le prime due settimane di trattamento è di 8 mg (4 gocce) al giorno. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 16 mg (8 gocce) al giorno. Si consiglia cautela

ed una attenzione maggiore nella titolazione posologica in pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale:

In questi pazienti è consigliabile attenersi al dosaggio minimo consigliato.

Metabolizzatori lenti del CYP2C19

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

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

1 goccia= 2 mg di citalopram.

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

compresse soluzione

10 mg 8 mg (4 gocce)

20 mg 16 mg (8 gocce)

30 mg 24 mg (12 gocce)

40 mg 32 mg (16 gocce)

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento

Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento. Quando si interrompe il trattamento con CITALOPRAM TECNIGEN la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno 1-2 settimane per ridurre il rischio di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4e 4.8).

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

4.3 Controindicazioni

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

Età inferiore ai 18 anni.

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

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

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)

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

Alcuni casi presentavano un quadro simile alla sindrome da serotonina.

Citalopram non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con MAO-inibitori, inclusa selegilina in dosi giornaliere superiori a 10 mg/die.

Citalopram non deve essere somministrato prima di 14 giorni dopo la sospensione di un MAO-inibitore irreversibile o per il tempo specificato dopo la sospensione di un MAO-inibitore reversibile (RIMA) come indicato nel testo di prescrizione del RIMA.

I MAO-inibitori non devono essere introdotti prima di 7 giorni dopo la sospensione di citalopram. (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Uso nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età

Gli antidepressivi non devono essere utilizzati per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggior frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base alle esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari.

Per di più, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Ansia paradossa

Alcuni pazienti con disturbo di panico possono presentare un'accentuazione dei sintomi di ansia all'inizio della terapia con antidepressivi.

Queste reazioni paradosse generalmente si attenuano entro le prime due settimane dall'inizio del trattamento. Si consiglia una dose di partenza più bassa per ridurre la probabilità di effetti ansiogeni paradossi (vedere paragrafo 4.2).

Iponatremia

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

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

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento del quadro clinico

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

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

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli

studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

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

Acatisia/agitazione psicomotoria

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

Mania

In pazienti con malattia maniaco-depressiva si può verificare un cambiamento verso la fase maniacale. Citalopram deve essere interrotto se il paziente entra in una fase maniacale e si deve istituire un trattamento appropriato con neurolettici.

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

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

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

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

Crisi convulsive

Le crisi convulsive sono un potenziale rischio con l'uso di farmaci antidepressivi.

Citalopram deve essere interrotto in tutti i pazienti in cui si manifestano crisi convulsive. Sebbene gli studi sugli animali non abbiano mostrato per citalopram potenziali effetti epilettogenici come per gli altri antidepressivi, citalopram deve essere usato con cautela in pazienti con una storia di convulsioni.

Citalopram deve essere evitato in pazienti con epilessia instabile ed i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati. Citalopram deve essere interrotto se si verifica un aumento nella frequenza di crisi epilettiche.

Diabete

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

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

Sindrome da serotonina

E' stata raramente segnalata una "sindrome da serotonina" in pazienti trattati con SSRI. La comparsa di una serie di sintomi tra cui agitazione, confusione, tremore, mioclonie

ed ipertermia può costituire i prodromi della sindrome. Il trattamento con citalopram deve essere immediatamente interrotto ed iniziata una terapia sintomatica.

Medicinali serotoninergici

Citalopram non deve essere usato assieme a prodotti medicinali con effetti serotoninergici come sumatriptan o altri triptani, tramadolo, ossitriptano e triptofano.

Emorragia

Con gli SSRI sono stati segnalati tempi di sanguinamento prolungati e/o anomalie del sanguinamento quali ecchimosi, emorragie ginecologiche, sanguinamenti gastrointestinali ed altre forme di emorragia cutanea o di sanguinamento delle mucose (vedere paragrafo 4.8).

È consigliata cautela in pazienti che assumono SSRI particolarmente in caso di uso concomitante di sostanze attive che possono influenzare la funzionalità piastrinica o altre sostanze che possono aumentare il rischio di emorragie, così pure in pazienti con anamnesi di disturbi della coagulazione (vedere paragrafo 4.5).

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

Disfunzione sessuale

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della serotonina-noradrenalina (SNRI) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati segnalati casi di disfunzione sessuale a lungo termine con persistenza dei sintomi dopo l'interruzione dell'uso di SSRI/SNRI.

Terapia elettroconvulsivante (ECT)

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

Erba di San Giovanni/Iperico

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso concomitante di citalopram e preparazioni a base di erbe contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Pertanto citalopram e le preparazioni contenenti l'Erba di San Giovanni non devono essere assunte contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con SSRI

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

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

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

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

Psicosi

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

Prolungamento dell'intervallo QT

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

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

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

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

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

Glaucoma ad angolo chiuso

Gli SSRI, incluso citalopram, possono influenzare le dimensioni della pupilla provocando midriasi. Questo effetto midriatico ha il potenziale di restringere l'angolo dell'occhio determinando un aumento di pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, specialmente nei pazienti predisposti. Pertanto citalopram deve essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o con anamnesi di glaucoma.

MAO-inibitori

La somministrazione contemporanea di SSRI e MAO-inibitori può causare gravi reazioni avverse a volte letali e la comparsa di crisi ipertensive. Pertanto citalopram non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con MAO-inibitori e comunque non prima di almeno 14 giorni dopo la loro sospensione. Un trattamento a base di MAO-inibitori può essere iniziato 7 giorni dopo la sospensione del citalopram (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Insufficienza epatica e compromissione della funzionalità renale

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

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Il medicinale contiene para-idrossibenzoati che possono causare reazioni allergiche, generalmente di tipo ritardato.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

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

Associazioni controindicate

MAO-inibitori

L'uso contemporaneo di citalopram e MAO-inibitori può provocare gravi effetti indesiderati, inclusa la sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati casi di reazioni gravi, e talvolta fatali, in pazienti sottoposti ad un trattamento con SSRI associato ad un inibitore delle monoammino ossidasi (MAO),

compresi selegilina, un IMAO irreversibile (selettivo), e linezolid, un IMAO reversibile (non selettivo) e moclobemide (selettivo per tipo IA), ed in pazienti che avevano recentemente interrotto il trattamento con un SSRI ed avevano iniziato la terapia con un IMAO.

Alcuni casi si presentavano con caratteristiche simili a quelle della sindrome da serotonina. I sintomi da interazione con un IMAO includono: agitazione, tremori, 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).

Pimozide

La co-somministrazione di una dose singola di 2 mg di pimozide in soggetti che sono stati trattati con citalopram 40 mg/die per 11 giorni, ha causato un aumento nell'AUC e C_{max} di pimozide sebbene non costante durante lo studio. La co-somministrazione di pimozide e citalopram ha determinato un aumento medio dell'intervallo QT di circa 10 ms. Poiché questa interazione era già stata osservata dopo somministrazione di una dose singola di pimozide, la somministrazione concomitante con citalopram è controindicata.

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

Selegilina (inibitore MAO-B selettivo)

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

Prodotti medicinali serotoninergici

Litio e Triptofano

Non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche tra litio e citalopram in studi clinici in cui citalopram era stato somministrato con il litio. Tuttavia, sono stati segnalati effetti aumentati quando i farmaci SSRI vengono somministrati in associazione al litio o al triptofano. Si consiglia di usare cautela in caso di utilizzo contemporaneo di citalopram con questi principi attivi. Il monitoraggio di routine dei livelli di litio deve essere proseguito come di consuetudine.

La co-somministrazione di farmaci serotoninergici (ad es.: tramadolo, sumatriptan) può potenziare gli effetti associati al 5-HT. Finché non saranno disponibili ulteriori dati, l'uso concomitante di citalopram e 5-HT agonisti, come sumatriptan e altri triptani, non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Erba di San Giovanni/Iperico

Possono verificarsi interazioni dinamiche tra gli SSRI e preparati a base di erba di San Giovanni, con conseguente aumento degli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4). Le interazioni farmacocinetiche non sono state investigate.

Emorragia

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

Terapia Elettroconvulsivante (ECT)

Non ci sono studi clinici che stabiliscono i rischi o i benefici dell'uso combinato di terapia elettroconvulsiva (ECT) e citalopram (vedere paragrafo 4.4).

Alcool

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

Medicinali che inducono ipopotassemia/ipomagneemia

Si raccomanda cautela per l'uso concomitante di medicinali che inducono ipopotassemia/ipomagneemia poiché queste condizioni aumentano il rischio di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che abbassano la soglia convulsiva

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

Interazioni farmacocinetiche

La biotrasformazione di citalopram in demetilcitalopram viene mediata dagli isoenzimi CYP2C19 (circa il 38%), CYP3A4 (circa il 31%) e CYP2D6 (circa il 31%) del sistema citocromo P450. Il fatto che citalopram viene metabolizzato da più isoenzimi del CYP450 significa che l'inibizione della sua biotrasformazione è meno probabile che l'inibizione di un enzima può essere compensata da un altro. L'inibizione degli isoenzimi CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4 da parte di citalopram e demetilcitalopram è trascurabile ed i suoi due composti sono solo inibitori deboli degli isoenzimi CYP1A2, CYP2C19 e CYP2D6 rispetto ad altri SSRI, con cui è stata dimostrata una inibizione significativa. Pertanto, è improbabile che citalopram inibisca il metabolismo di farmaci mediato da P450 a dosi terapeutiche.

Cibo

Non è stato segnalato che l'assorbimento e altre proprietà farmacocinetiche di citalopram siano influenzate dal cibo.

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di citalopram

La co-somministrazione di ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) non modifica la farmacocinetica di citalopram.

Uno studio sull'interazione farmacocinetica tra litio e citalopram non ha rivelato interazioni (vedi sopra).

Cimetidina

Cimetidina, un noto inibitore enzimatico, causa un moderato aumento dei livelli plasmatici medi di citalopram allo stato stazionario. Si raccomanda cautela quando si somministra citalopram in combinazione con cimetidina. Possono essere necessari aggiustamenti della dose.

La somministrazione contemporanea di escitalopram (l'enantiomero attivo di citalopram) con omeprazolo (un inibitore del CYP2C19) 30 mg una volta al giorno ha prodotto un moderato aumento (circa 50%) nelle concentrazioni plasmatiche di escitalopram. Occorre quindi usare cautela nell'utilizzo contemporaneo di inibitori del CYP2C19 (ad esempio omeprazolo, esomeprazolo, fluconazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) o cimetidina. Una riduzione della dose di citalopram può essere necessaria sulla base del monitoraggio degli effetti collaterali durante il trattamento concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Metoprololo

Si raccomanda cautela quando citalopram è somministrato contemporaneamente a medicinali che sono metabolizzati principalmente da questo enzima, e che hanno un

ristretto indice terapeutico, come flecainide, propafenone e metoprololo (quando usato nell'insufficienza cardiaca), o alcuni medicinali che agiscono sul SNC e che sono principalmente metabolizzati dal CYP2D6, ad esempio antidepressivi come desipramina, clomipramina e nortriptilina o antipsicotici come risperidone, tioridazina e aloperidolo. L'aggiustamento del dosaggio può essere necessario. La co-somministrazione con metoprololo comporta un raddoppiamento dei livelli plasmatici di quest'ultimo ma senza un aumento statisticamente significativo dell'effetto del metoprololo sulla pressione sanguigna e sul ritmo cardiaco.

Effetti di citalopram su altri farmaci

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

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

Levomepromazina, digossina, carbamazepina

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

Desipramina, Imipramina

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati pubblicati su donne in gravidanza (più di 2500 risultati pubblicati), indicano nessuna tossicità malformativa feto/neonatale. Citalopram non può essere usato durante la gravidanza, a meno che non sia chiaramente necessario e solo dopo un'attenta considerazione del rischio/beneficio.

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

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

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, particolarmente verso la fine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato approssimativamente di 5 casi su 1000 gravidanze. Nella popolazione totale si manifestano da 1 a 2 casi di PPHN su 1000 gravidanze.

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

Allattamento

Citalopram viene escreto nel latte materno. Si stima che il lattante riceva circa il 5% del peso correlato alla dose giornaliera assunta dalla madre (in mg/kg). Nessun evento o solo eventi di lieve entità sono stati osservati nei neonati. Comunque, le informazioni esistenti sono insufficienti per valutare il rischio nei bambini. Si raccomanda cautela.

Fertilità

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

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

Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

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

Citalopram ha una minore o moderata influenza sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

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

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse osservate con citalopram sono in generale di lieve entità e di tipo transitorio. Essi sono più frequenti durante la prima o seconda settimana di terapia, per poi attenuarsi successivamente.

Le reazioni avverse sono presentate nella classificazione MedDRA.

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

La tabella seguente mostra la percentuale di reazioni avverse associate con gli SSRI e/o con citalopram e manifestatesi sia nel $\geq 1\%$ dei pazienti in studi clinici controllati con placebo in doppio cieco sia nell'esperienza post-marketing.

Le classi di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Ipersensibilità, reazione anafilattica
Patologie endocrine	Non nota	Inappropriata secrezione dell'ormone ADH
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito, diminuzione del peso
	Non	Aumento dell'appetito, aumento del peso

	comune	
	Raro	Iponatremia
	Non nota	Ipopotassiemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Agitazione, libido diminuita, ansia, nervosismo, stato confusionale, orgasmo anormale (donne), sogni anormali
	Non comune	Aggressione, depersonalizzazione, allucinazione, mania
	Non nota	Attacchi di panico, bruxismo, irrequietezza, ideazione suicidaria, comportamento suicidario ¹
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza, insonnia, cefalea
	Comune	Tremore, parestesia, capogiro, disturbi dell'attenzione
	Non comune	Sincope
	Raro	Convulsioni da grande male, discinesia, alterazione del gusto
	Non nota	Convulsioni, sindrome da serotonina, disturbi extrapiramidali, acatisia, disturbi del movimento
Patologie dell'occhio	Non comune	Midriasi
	Non nota	Disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Bradycardia, tachycardia
	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta
Patologie vascolari	Raro	Emorragia
	Non nota	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Sbadiglio
	Non nota	Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Bocca secca, nausea
	Comune	Diarrea, vomito, stitichezza
	Non nota	Emorragia gastrointestinale (inclusa emorragia rettale)
Patologie epatobiliari	Raro	Epatite
	Non nota	Test anormali della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Sudorazione aumentata
	Comune	Prurito
	Non comune	Orticaria, alopecia, rash, porpora, reazione di fotosensibilità

	Non nota	Ecchimosi, angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia, artralgia
Patologie renali e urinarie	Non comune	Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Impotenza, disturbi di eiaculazione, mancanza di eiaculazione
	Non comune	Femmine: menorragia
	Non nota	Femmine: metrorragia, emorragia postpartum
		Maschi: priapismo, galattorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento
	Non comune	Edema
	Raro	Piressia

- ¹ Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati segnalati durante la terapia con citalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Fratture ossee

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

Prolungamento dell'intervallo QT

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

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento

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

Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati sono stati vertigini, disturbi del sensorio (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Tossicità

I dati clinici comprensivi sul sovradosaggio da citalopram sono limitati e molti casi coinvolgono sovradosaggi concomitanti di altri farmaci/alcool. Sono stati segnalati casi

fatali da sovradosaggio di citalopram da solo; comunque la maggior parte dei casi fatali è dovuta al sovradosaggio con medicazioni concomitanti.

Sintomi

Nei casi di sovradosaggio sono stati segnalati i seguenti sintomi: convulsioni, tachicardia, sonnolenza, prolungamento dell'intervallo QT, coma, vomito, tremore, ipotensione, arresto cardiaco, nausea, sindrome da serotonina, agitazione, bradicardia, capogiro, blocco di branca, prolungamento del QRS, ipertensione, midriasi, torsioni di punta, stupore, sudorazione, cianosi, iperventilazione e aritmia atrioventricolare.

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

A dosi superiori a 600 mg si possono verificare convulsioni entro poche ore dall'assunzione.

Possono verificarsi anche alterazioni dell'ECG e, raramente, rabdomiolisi.

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

Trattamento

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

Si consiglia monitoraggio ECG nel caso di sovradosaggio in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia/bradiaritmia, in pazienti che siano in trattamento concomitante con medicinali che prolungano l'intervallo QT, o in pazienti con metabolismo alterato (i.e. compromissione epatica).

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi; inibitori selettivi della serotonina -ricaptazione

Codice ATC: N06AB04

Citalopram è un nuovo derivato biciclico ftalenico con effetto antidepressivo.

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Citalopram è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale (T max media di 2 ore dopo assunzione di gocce e T max media di 3 ore dopo assunzione di compresse). La biodisponibilità della formulazione in compresse è dell' 80%. La biodisponibilità relativa alla formulazione in gocce è approssimativamente il 25% più elevata della formulazione in compresse.

Distribuzione

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

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

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

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

Biotrasformazione

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

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

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

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

Eliminazione

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

La clearance plasmatica sistemica è pari a circa 0,4 l/min.
L'escrezione avviene con le urine e con le feci.

Linearità

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

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

Pazienti anziani (>65 anni)

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

Funzionalità epatica ridotta

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

Funzionalità renale ridotta

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

Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

Non è stata effettuata una valutazione tra concentrazione plasmatica ed effetto; nemmeno gli effetti collaterali sembrano correlati alle concentrazioni plasmatiche del farmaco.

Il fattore di conversione da nM a ng/ml (riferito alla base) è 0,32 per il citalopram e 0,31 per il demetilcitalopram.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il farmaco non ha potere teratogeno e non influisce sulla riproduzione o sulle condizioni perinatali, non ha effetto mutageno né carcinogenetico.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, etanolo, idrossietilcellulosa, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di Validità

2 anni

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIGEN S.R.L.

Via Galileo Galilei 40, 20092

Cinisello Balsamo - Milano (MI).

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CITALOPRAM TECNIGEN 40 mg/ml gocce orali, soluzione - flacone 15 ml.

AIC n.: 036057014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14.07.2005

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO