

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Citalopram Pharmex 10 mg comprimidos recubiertos con película
Citalopram Pharmex 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Citalopram Pharmex 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Citalopram Pharmex 10 mg contiene:

Citalopram (hidrobromuro) 10 mg

Excipientes con efecto conocido: lactosa monohidrato (11,550 mg)

Cada comprimido de Citalopram Pharmex 20 mg contiene:

Citalopram (hidrobromuro) 20 mg

Excipientes con efecto conocido: lactosa monohidrato (23,100 mg)

Cada comprimido de Citalopram Pharmex 40 mg contiene:

Citalopram (hidrobromuro) 40 mg

Excipientes con efecto conocido: lactosa monohidrato (46,200 mg)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Citalopram Pharmex 10 mg: comprimidos recubiertos, blancos, redondos y biconvexos.

Citalopram Pharmex 20 mg: comprimidos recubiertos, blancos, ovales, biconvexos con ranuras.

Citalopram Pharmex 40 mg: comprimidos recubiertos, blancos, ovales, biconvexos con ranuras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Episodios depresivos mayores.

Tratamiento preventivo de las recaídas/recurrencias de la depresión.

Trastorno de angustia con o sin agorafobia.

Trastorno obsesivo compulsivo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Citalopram está indicado exclusivamente en el adulto y en pacientes de edad avanzada.

Tratamiento de la depresión:

Adultos:

Citalopram debe administrarse en una única dosis de 20 mg al día por vía oral.

Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la dosis podrá incrementarse hasta un máximo de 40 mg al día.

Duración del tratamiento:

El efecto antidepresivo generalmente se inicia después de 2 a 4 semanas de iniciado el tratamiento. El tratamiento con antidepresivos es sintomático y, por tanto, debe continuarse durante un período de tiempo apropiado, generalmente durante seis meses, a fin de prevenir recaídas.

En pacientes con depresión recurrente (unipolar) la terapia de mantenimiento puede que necesite prolongarse durante algunos años para prevenir la aparición de nuevos episodios. La interrupción del tratamiento debería realizarse de manera gradual durante un par de semanas.

Tratamiento del trastorno de angustia:

Adultos:

Se recomienda una dosis única oral de 10 mg/día durante la primera semana antes de incrementar la dosis a 20 mg/día. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la dosis podrá incrementarse hasta un máximo de 40 mg diarios.

Duración del tratamiento:

El tratamiento es de larga duración. Se ha comprobado que se mantiene el efecto terapéutico en tratamientos a largo plazo (1 año).

La máxima eficacia de citalopram en el tratamiento del trastorno de angustia se alcanza al cabo de tres meses de tratamiento y la respuesta se mantiene con el tratamiento continuado.

Tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo:

Adultos:

Se recomienda una dosis inicial de 20 mg/día.

Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la dosis podrá incrementarse hasta un máximo de 40 mg al día.

Duración del tratamiento:

El inicio de la acción en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo es de 2-4 semanas, con una mayor mejoría con el tiempo.

Pacientes de edad avanzada (>65 años):

A los pacientes de edad avanzada se les debe administrar la mitad de la dosis recomendada por ejemplo 10-20 mg al día.

La dosis máxima recomendada para los pacientes de edad avanzada es de 20 mg al día.

Niños y adolescentes menores de 18 años:

No se recomienda el uso de citalopram en niños y en adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en este grupo de población (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática:

A los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se recomienda administrar 10 mg al día durante las dos primeras semanas de tratamiento dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la dosis podrá incrementarse hasta un máximo de 20 mg al día. Se recomienda tener especial precaución y llevar a cabo un ajuste muy cuidadoso de la dosis de estos pacientes con disfunción hepática grave (ver sección 5.2)

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se dispone de información del tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 20 ml/min).

Metabolizadores lentos del CYP2C19

En pacientes metabolizadores lentos de CYP2C19 se recomienda una dosis inicial de 10 mg al día durante las dos primeras semanas de tratamiento. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la dosis podrá incrementarse hasta un máximo de 20 mg al día. (ver sección 5.2)

Forma de administración:

Los comprimidos de citalopram pueden administrarse en una sola toma diaria, en cualquier momento del día, independientemente de las comidas.

Síntomas de retirada observadas durante el tratamiento con ISRS.

Debe evitarse la supresión brusca del tratamiento. Cuando se suspende el tratamiento con citalopram, la dosis debe reducirse paulatinamente durante un periodo de, al menos, una o dos semanas, con objeto de disminuir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada (ver secciones 4.4 y 4.8). En el caso de que aparezcan síntomas que el paciente no pueda tolerar después de una disminución de dosis o durante la retirada del tratamiento, debe valorarse la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de forma más gradual.

Forma de administración

Los comprimidos de citalopram pueden administrarse en una dosis única diaria, en cualquier momento del día, independientemente de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

IMAOs (inhibidores de la monoaminoxidasa)

Citalopram no debe administrarse a pacientes que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) (incluyendo selegilina a dosis diarias superiores a 10 mg/día). Citalopram no debe administrarse antes de 14 días tras la interrupción de un IMAO irreversible o antes del tiempo especificado tras interrupción de un IMAO reversible (RIMA), tal y como se indica en la información de prescripción del RIMA. Los IMAO no deben introducirse antes de 7 días tras la interrupción de citalopram (ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Citalopram está contraindicado en combinación con linezolid salvo que se pueda garantizar una minuciosa observación y monitorización de la presión sanguínea (ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Citalopram está contraindicado en aquellos pacientes:

- Con antecedentes de intervalo QT alargado o síndrome congénito del segmento QT largo.
- Que se encuentren en tratamiento con medicamentos con capacidad para prolongar el intervalo QT.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tratamiento de pacientes de edad avanzada, pacientes con función hepática y renal reducida y metabolizadores lentos de CYP2C19 (ver sección 4.2).

Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver sección 4.6, 4.8)

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

No deben utilizarse antidepresivos en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En los ensayos clínicos se observaron más frecuentemente comportamientos relacionados con el suicidio (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e ira) en niños y adolescentes tratados con antidepresivos, en comparación con aquellos tratados con placebo.

No obstante, si basándose en la necesidad clínica se decide iniciar el tratamiento, debe monitorizarse al paciente cuidadosamente para observar la aparición de síntomas de suicidio. Además, no existen datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes respecto al crecimiento, madurez y desarrollo cognitivo y de comportamiento.

Ansiedad paradójica

Algunos pacientes con trastornos de angustia pueden presentar un aumento de los síntomas de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica habitualmente desaparece en las dos primeras semanas de inicio del tratamiento. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico paradójico (ver sección 4.2).

Hiponatremia

Con el uso de ISRS se ha notificado como una reacción adversa rara la aparición de hiponatremia, probablemente debida a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) y generalmente es reversible tras la interrupción del tratamiento. El riesgo parece ser mayor en pacientes mujeres de edad avanzada.

Suicidio/pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico

La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos de suicidio, autoagresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo permanece hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, debe vigilarse estrechamente a los pacientes hasta que se produzca mejoría. Se sabe por la experiencia clínica que, el riesgo de suicidio puede aumentar en las etapas iniciales de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe citalopram, pueden asociarse también con un incremento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser co-mórbidas al trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor, deben realizarse cuando se traten pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Pacientes con antecedentes de hechos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas previo al inicio del tratamiento se conoce que poseen un mayor riesgo de

pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta análisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados con placebo en pacientes menores de 25 años.

Un seguimiento cercano de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, debería acompañar al tratamiento farmacológico, especialmente, al inicio del tratamiento así como después de un cambio de dosis.

Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser informados sobre la necesidad de vigilar el empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y buscar asesoramiento médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Acatisia/agitación psicomotora

El uso de citalopram se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por una sensación subjetiva de intranquilidad desagradable o angustiosa y la necesidad de estar en movimiento, frecuentemente acompañada de dificultad para sentarse o permanecer en reposo. Ocurre más frecuentemente durante las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas puede ser perjudicial aumentar la dosis.

Manía

En pacientes con enfermedad maníaco-depresiva, puede producirse un cambio hacia la fase maníaca. La administración de citalopram se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle una fase maníaca.

Síntomas de retirada observados durante el tratamiento con ISRS

Los síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento son frecuentes, sobre todo si la interrupción es brusca (ver sección 4.8). En un ensayo clínico de prevención de recurrencia con citalopram, los acontecimientos adversos tras la interrupción del tratamiento activo se observaron en un 40% de los pacientes frente a un 20% de pacientes que continuaron el tratamiento con citalopram.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de diversos factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la velocidad de reducción de la dosis. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad, y alteraciones visuales. Generalmente, estos síntomas son leves o moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad grave.

Normalmente aparecen en los primeros días tras la interrupción del tratamiento, pero se han notificado muy raramente en pacientes que olvidaron tomar una dosis de forma no intencionada. Generalmente, estos síntomas son autolimitantes y habitualmente desaparecen en 2 semanas, aunque en algunos individuos puede prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, cuando se interrumpa el tratamiento, se aconseja reducir

la dosis de citalopram gradualmente durante varias semanas o meses, según las necesidades del paciente (ver “Síntomas de retirada observados tras la interrupción del tratamiento”, sección 4.2).

Diabetes

En pacientes diabéticos, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control de la glucemia. Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o de los hipoglucemiantes orales.

Convulsiones

Las convulsiones son un riesgo potencial de los fármacos antidepresivos. Citalopram debe interrumpirse en cualquier paciente que presente convulsiones. Citalopram debe evitarse en pacientes con epilepsia inestable y los pacientes con epilepsia controlada deben ser monitorizados cuidadosamente. Citalopram debe interrumpirse si se produce un incremento en la frecuencia de las convulsiones.

Terapia electroconvulsiva (TEC)

La experiencia clínica sobre la administración concomitante de ISRS y TEC es limitada, por lo que se recomienda precaución.

Hemorragia

Se han descrito alteraciones del tiempo de sangrado y/o alteraciones hemorrágicas, como equimosis, hemorragias ginecológicas, sangrado gastrointestinal y otros sangrados cutáneos o mucosos con ISRS (ver sección 4.8). Se recomienda precaución en pacientes tratados con ISRS, especialmente con el uso concomitante de principios activos que se conoce que afectan la función plaquetaria o de otros principios activos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia, así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos (ver sección 4.5).

Síndrome serotoninérgico

En casos raros, se ha descrito síndrome serotoninérgico en pacientes que toman ISRSs. Una combinación de síntomas tales como agitación, temblor, mioclonía e hipertermia pueden indicar el desarrollo de este síndrome. El tratamiento con citalopram debe interrumpirse inmediatamente e iniciarse el tratamiento sintomático.

Medicamentos serotoninérgicos

Citalopram no debe utilizarse concomitantemente con medicamentos con efectos serotoninérgicos tales como sumatriptán u otros triptanes, tramadol, oxitriptán y triptófano.

Psicosis

El tratamiento de pacientes psicóticos con episodios depresivos puede incrementar síntomas psicóticos.

Inhibidores selectivos y reversibles de MAO-A

Generalmente la combinación de citalopram con inhibidores de MAO-A no se recomienda debido al riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico (ver sección 4.5).

Para más información sobre el tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos e irreversibles de la MAO, ver sección 4.5.

Hierba de San Juan

Las reacciones adversas pueden ser más comunes durante el uso concomitante de citalopram y plantas medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Por lo tanto, no deben tomarse concomitantemente citalopram y preparados que contengan la Hierba de San Juan (ver sección 4.5).

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado que citalopram puede causar prolongación del intervalo QT. Durante el periodo postcomercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, especialmente en mujeres con hipopotasemia o con prolongación preexistente del intervalo QT u otras enfermedades cardíacas (ver secciones 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 y 5.1).

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa; o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o con insuficiencia cardíaca descompensada.

Los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico como hipopotasemia e hipomagnesemia incrementan el riesgo de sufrir arritmias malignas, por lo que deben corregirse antes de iniciar tratamiento con citalopram.

Si se trata a pacientes con enfermedad cardíaca estable, se debe considerar una revisión del ECG antes de comenzar el tratamiento.

Si durante el tratamiento con citalopram aparecen signos de arritmia, deberá suspenderse el tratamiento y realizarse un ECG.

Glaucoma de Ángulo Cerrado

Los ISRS incluyendo citalopram pueden afectar al tamaño de la pupila dando lugar a midriasis. Este efecto midriático puede estrechar el ángulo del ojo dando lugar a una presión intraocular aumentada y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes con predisposición. Por tanto, citalopram se debe usar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o antecedentes de glaucoma.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inteacciones farmacodinámicas

A nivel farmacodinámico, se han comunicado casos de síndrome serotoninérgico con citalopram y moclobemida y bupiróna.

Combinaciones contraindicadas

Inhibidores de la MAO

El uso simultáneo de citalopram e inhibidores de la MAO puede ocasionar efectos adversos graves, incluyendo el síndrome serotoninérgico (ver sección 4.3 *Contraindicaciones*).

Se han notificado casos de reacciones graves y algunas veces mortales en pacientes recibiendo un ISRS en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), incluyendo el IMAO irreversible selegilina y los IMAOs reversibles linezolid y moclobemida y en pacientes que han dejado de tomar recientemente un ISRS y han iniciado un tratamiento con un IMAO.

Algunos casos se presentan con características similares al síndrome serotoninérgico. Los síntomas de la interacción de un principio activo con un IMAO incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonías, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que progresan al delirio y el coma (ver sección 4.3 *Contraindicaciones*).

Prolongación del intervalo QT

No se han realizado estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos con citalopram y otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. No se puede excluir que exista un efecto aditivo de citalopram y tales medicamentos. Por tanto se contraindica la administración concomitante de citalopram y otros productos que prolonguen el intervalo QT como es el caso de antiarrítmicos clase IA y III, antipsicóticos, (ej. derivados de la fenotiazina, pimozide, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, determinados agentes antimicrobianos (esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, medicamentos contra la malaria particularmente halofantrina), ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastina) etc.,

Pimozida

La coadministración de una dosis única de 2 mg de pimozida a sujetos tratados con 40 mg/día de citalopram racémico durante 11 días, provocó un incremento en el AUC y la C_{max} de pimozida, aunque no de forma constante durante todo el estudio. La administración concomitante de pimozida y citalopram produjo un aumento medio del intervalo QTc de aproximadamente 10 mseg. Dado que la interacción se observó a dosis bajas de pimozida, la administración concomitante de citalopram y pimozida está contraindicada.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Selegilina (Inhibidor MAO-B selectivo)

Un estudio de interacción farmacocinético/farmacodinámico con administración concomitante de citalopram (20 mg al día) y selegilina (10 mg al día) (inhibidor MAO-B selectivo) demostró interacciones clínicamente no relevantes.

El uso concomitante de citalopram y selegilina (a dosis superiores a 10 mg al día) está contraindicado (ver sección 4.3 *Contraindicaciones*).

Medicamentos serotoninérgicos

Litio y triptófano

No se han observado interacciones farmacodinámicas en los estudios clínicos en los que citalopram se administró concomitantemente con litio. Sin embargo, se han notificado casos de efectos aumentados cuando los ISRS se administraron con litio o triptófano y por lo tanto, el uso concomitante de citalopram con estos medicamentos debe hacerse con precaución. La monitorización rutinaria de los niveles de litio debe continuarse según la pauta usual.

La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (p. ej. tramadol, sumatriptán) puede provocar un aumento de los efectos asociados a la 5-HT. Hasta que no se disponga de más información, no se recomienda el uso simultáneo de citalopram y de agonistas 5-HT tales como sumatriptán y otros triptanes (ver sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Hierba de San Juan

Pueden producirse interacciones entre ISRS y el remedio herbal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), produciéndose un aumento de reacciones adversas (ver sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). No se han estudiado las interacciones farmacocinéticas.

Hemorragia

Se recomienda precaución en pacientes tratado simultáneamente con anticoagulantes, medicamentos que afectan la función plaquetaria tales como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico, dipiridamol y ticlopidina u otros medicamentos (p. ej. antipsicóticos atípicos) que pueden incrementar el riesgo de hemorragias (ver sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

TEC (terapia electroconvulsiva)

No existen estudios clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado de terapia electroconvulsiva (TEC) y citalopram (ver sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Alcohol

No se han demostrado interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre citalopram y el alcohol. No obstante, no se recomienda la combinación de citalopram con alcohol.

Medicamentos que producen hipocaliemia/hipomagnesemia

Se recomienda precaución ante el uso concomitante de medicamentos que producen hipocaliemia/hipomagnesemia ya que estas alteraciones aumentan el riesgo de arritmias malignas (ver sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo

Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución al usar concomitantemente otros medicamentos capaces de disminuir el umbral convulsivo (p. ej. los antidepresivos (ISRS, antidepresivos tricíclicos), neurolépticos (fenotiazidas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol).

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de citalopram a demetilcitalopram está mediado por las isoenzimas del sistema citocromo P450: CYP2C19 (aprox. 38%), CYP3A4 (aprox. 31%) y CYP2D6 (aprox. 31%).

Alimentos

No se ha notificado que la absorción y otras propiedades farmacocinéticas de citalopram se vean afectadas por los alimentos.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de citalopram

La administración conjunta con ketoconazol (potente inhibidor de CYP3A4) no alteró la farmacocinética del citalopram.

Un estudio de interacción farmacocinética de litio y citalopram no reveló ninguna interacción farmacocinética (ver también a continuación).

Cimetidina

Cimetidina (potente inhibidor de las CYP2D6, 3A4 y 1A2) produjo un incremento moderado de los niveles medios de citalopram en el estado estacionario. Se aconseja precaución cuando se administra citalopram en combinación con cimetidina. Puede ser necesario realizar un ajuste de dosis.

Omeprazol y otros inhibidores de CYP2C19

La coadministración de escitalopram (el enantiómero activo de citalopram) con 30 mg de omeprazol una vez al día (inhibidor de CYP2C19) dio lugar a un incremento moderado (aproximadamente 50%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se utilice concomitantemente con inhibidores de CYP2C19 (p.ej.: omeprazol, esomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina). Puede ser necesaria una reducción de la dosis de citalopram en base al control de los efectos adversos durante el tratamiento concomitante.

Metoprolol y otros sustratos CYP2D6

Se recomienda precaución cuando se administra citalopram conjuntamente con medicamentos que se metabolizan principalmente por CYP2D6, y que tienen un índice terapéutico estrecho, p. ej.: flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se emplea en insuficiencia cardíaca), o algunos medicamentos que actúan en el SNC que son metabolizados principalmente por CYP2D6, p.ej.: antidepresivos como desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridazina y haloperidol. El ajuste de dosis puede estar justificado.

Un estudio de interacción farmacocinética/farmacodinámica con la administración concomitante de citalopram y metoprolol (sustrato de la CYP2D6) mostró un incremento dos veces superior en las concentraciones de metoprolol, pero no un incremento estadísticamente significativo en el efecto de metoprolol sobre la presión sanguínea y el ritmo cardíaco en voluntarios sanos. Se recomienda precaución cuando se coadministran metoprolol y citalopram.

Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Citalopram y desmetilcitalopram son inhibidores insignificantes de las CYP2C9, CYP2E1 y CYP3A4, y sólo inhibidores débiles de las CYP1A2, CYP2C19 y CYP2D6 en comparación con otros ISRS reconocidos como inhibidores significativos.

LevomEPROMAZINA, DIGOXINA, CARBAMAZEPINA

Ningún cambio o sólo muy pequeños cambios sin importancia clínica se observaron cuando se administró citalopram con sustratos de la CYP1A2 (clozapina y teofilina), de la CYP2C9 (warfarina), de la CYP2C19 (imipramina y mefenitoína), de la CYP2D6 (esparteína, imipramina, amitriptilina, risperidona) y de la CYP3A4 (warfarina, carbamazepina y su metabolito carbamazepina epóxido y triazolam).

No se observó interacción farmacocinética entre citalopram y levomepromazina o digoxina (lo cual indica que citalopram no induce ni inhibe la glicoproteína P).

DESIPRAMINA, IMIPRAMINA

En un estudio farmacocinético no se demostró ningún efecto en los niveles de citalopram o imipramina, aunque aumentó el nivel de desipramina, metabolito principal de imipramina. Cuando se combina desipramina con citalopram, se ha observado un aumento de la concentración plasmática de desipramina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de desipramina.

NEUROLÉPTICOS

La experiencia con citalopram no ha mostrado ninguna interacción clínica relevante con neurolépticos. Sin embargo, como con otros ISRSs, no se puede descartar la posibilidad de interacción farmacodinámica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados del uso de citalopram en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (*ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad*). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. No debe utilizarse citalopram durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario y sólo bajo una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio.

Debe observarse a los recién nacidos si el uso materno de citalopram continúa en las últimas etapas del embarazo, particularmente en el tercer trimestre. Debe evitarse la interrupción brusca durante el embarazo.

Los siguientes síntomas pueden aparecer en el recién nacido después del uso materno de ISRS/ISRN en las últimas etapas del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad, letargo, llanto constante, somnolencia y dificultad para respirar. Estos síntomas pueden ser debidos a efectos serotoninérgicos o síntomas de abstinencia. En la mayoría de los casos las complicaciones comienzan inmediatamente o poco después (menos de 24 horas) del parto.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de los ISRS en el embarazo, especialmente en la etapa final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN). El riesgo

observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 1000 embarazos. En la población general, ocurren 1 ó 2 casos de HPPN por cada 1000 nacimientos.

Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/IRSN en el mes previo al parto (ver secciones 4.4, 4.8).

Lactancia

Citalopram se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se estima que el lactante recibirá alrededor del 5% del peso en relación a la dosis diaria materna (en mg / kg). En los bebés no se ha observado ningún efecto o estos han sido mínimos. Sin embargo, la información existente es insuficiente para la evaluación del riesgo en el niño. Se recomienda precaución. Deben sopesarse las ventajas de la lactancia frente a la posibilidad de aparición de efectos adversos en el niño.

Fertilidad

Datos en modelos animales han mostrado que citalopram puede afectar la calidad del esperma (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Notificaciones de casos de humanos tratados con algunos ISRS han mostrado que el efecto en la calidad del esperma es reversible. Hasta la fecha no se ha observado impacto sobre la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Citalopram puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento con citalopram son generalmente de intensidad leve y transitoria. Son más frecuentes durante la primera o las dos primeras semanas del tratamiento, y posteriormente, normalmente, van desapareciendo.

Las reacciones adversas se presentan según terminología estándar MedRA.

Para las siguientes reacciones se observó una relación dosis-respuesta: aumento de la sudoración, sequedad de boca, insomnio, somnolencia, diarrea, náuseas y fatiga.

La tabla muestra el porcentaje de reacciones adversas asociadas con ISRSs y/o citalopram observadas en o $\geq 1\%$ de pacientes en ensayos doble ciego controlados con placebo o en el período post-comercialización. Las frecuencias se definen como: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema	Poco frecuente	Hipersensibilidad

inmunológico	Muy rara	Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Rara	Hipersecreción de vasopresina (síndrome de Schwartz Bartter/SIADH)
	No conocida	Secreción inadecuada de ADH
Trastornos del metabolismo y nutricionales	Frecuente	Disminución del apetito, peso disminuído, aumento del apetito
	Poco frecuente	Aumento de peso, anorexia
	Rara	Hiponatremia
	No conocida	Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Agitación, nerviosismo
	Frecuente	Disminución de la libido, orgasmos anormales (mujeres), ansiedad, estado de confusión, apatía, alteración de la concentración, sueños anormales, pérdida de memoria.
	Poco frecuente	Agresividad, despersonalización, alucinación, manía, euforia, libido aumentada.
	No conocida	Ataque de pánico, bruxismo, inquietud, ideación suicida, conducta suicida ¹
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Sopor (necesidad de dormir), insomnio, temblor, mareo, cefalea, somnolencia
	Frecuente	Parestesia, trastornos del sueño, migraña, alteración del gusto, alteración de la concentración
	Poco frecuente	Desmayo, calambres, trastorno extrapiramidal, síncope
	Rara	Convulsiones gran mal, discinesia, inquietud psicomotora/acatisia (ver sección 4.4)
	No conocida	Síndrome serotoninérgico, trastorno del movimiento, convulsiones
Trastornos oculares	Muy frecuente	Acomodación anormal
	Frecuente	Trastorno de la visión

	Poco frecuente	Midriasis
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Tinnitus

Trastornos cardíacos	Muy frecuente	Palpitaciones
	Frecuente	Taquicardia
	Poco frecuente	Bradicardia
	No conocida	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado, arritmia ventricular incluida torsade de pointes
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipotensión, hipertensión, hipotensión ortostática
	Rara	Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Bostezos, rinitis, sinusitis
	Poco frecuente	Tos
	No conocida	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Sequedad de boca, náuseas, estreñimiento
	Frecuente	Diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, aumento de la salivación
	No conocida	Hemorragias gastrointestinales (incluyendo hemorragias rectales)
Trastornos hepatobiliares	Rara	Hepatitis
	No conocida	Prueba anormal de función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Incremento de la sudoración
	Frecuente	Prurito, erupción
	Poco frecuente	Urticaria, alopecia, púrpura, fotosensibilidad
	Muy rara	Angioedema
	No conocida	Equimosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Mialgia, artralgia

Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Poliuria, trastorno de la micción
	Poco frecuente	Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Impotencia, trastornos de la eyaculación, insuficiencia eyaculatoria, dismenorrea
	Poco frecuente	Mujeres: menorragia
	Muy rara	Galactorrea
	No conocida	Mujeres: metrorragia, hemorragia posparto* Hombres: priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Astenia
	Frecuente	Fatiga, pirexia
	Poco frecuente	Edema, malestar

Número de pacientes: citalopram/placebo=1346/545

¹Se han comunicado casos de ideas suicidas y conducta suicida durante el tratamiento con citalopram o poco después de la discontinuación del tratamiento (*ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

* Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (*ver secciones 4.4, 4.6*)

Prolongación del intervalo QT

Durante el periodo postcomercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT así como de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes predominantemente en mujeres, pacientes que presentaban hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardíaca (*ver secciones 4.3 Contraindicaciones, 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, 4.9 Sobredosis y 5.1 Propiedades farmacodinámicas*)

Fracturas óseas

Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 o más años de edad, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo subyacente de este riesgo es desconocido.

Síntomas de retirada durante la suspensión del tratamiento de ISRS

La retirada de citalopram (particularmente si se realiza de forma brusca) frecuentemente conlleva síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. En general, estos efectos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto, se recomienda que se debería reducir la dosis gradualmente al suspender el tratamiento con citalopram (*ver secciones 4.2. Posología y forma de administración y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Toxicidad

Los datos clínicos de sobredosis de citalopram son limitados y en muchos casos están implicadas sobredosis concomitantes de otros fármacos/alcohol. Se han observado casos mortales de sobredosis de citalopram con citalopram solo; sin embargo, la mayoría de los casos mortales han implicado sobredosis con medicaciones concomitantes.

Síntomas

En los casos de sobredosis registrados con citalopram, los síntomas observados han sido: convulsiones, taquicardia, somnolencia, prolongación del intervalo QT, coma, vómitos, temblores, hipotensión, paro cardíaco, náuseas, síndrome serotoninérgico, agitación, bradicardia, mareos, bloqueo de rama, prolongación del intervalo QRS, hipertensión, midriasis, torsade de pointes, estupor, sudoración, cianosis, hiperventilación, arritmia auricular y ventricular.

Tratamiento

No existe un antídoto específico para citalopram. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Se debe considerar el uso de carbón activo, laxante con acción osmótica (como el sulfato de sodio) y lavado gástrico. Si la consciencia está afectada, el paciente debe ser intubado. Deben controlarse los signos vitales y el ECG.

Es aconsejable el seguimiento del ECG en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva/bradiarritmias, en pacientes que utilizan medicamentos de forma concomitante que prolongan el intervalo QT, o en pacientes con el metabolismo alterado, p. ej.: con insuficiencia hepática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Código ATC: N06AB04

Citalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (5-HT).

Hasta el momento, citalopram es el inhibidor más selectivo de la recaptación de la serotonina.

Citalopram está prácticamente desprovisto de efecto sobre la recaptación de la noradrenalina (NA), la dopamina (DA) y del ácido gamma aminobutírico (GABA).

Al contrario que la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, citalopram no tiene prácticamente afinidad por los receptores 5HT₂, α_1 -adrenérgicos, histaminérgicos H₁, colinérgicos (muscarínicos). Además, citalopram no tiene prácticamente ninguna afinidad por los receptores 5HT_{1A}, dopaminérgicos D₁ y D₂, α_2 y β -adrenérgicos, benzodiazepínicos y opioides.

Esta selectividad podría explicar la baja incidencia de ciertos efectos indeseables de citalopram.

Los tratamientos a largo plazo con citalopram no provocan fenómeno alguno de tolerancia inducida.

Como sucede con los antidepresivos tricíclicos, los antidepresivos serotoninérgicos y los IMAO, citalopram disminuye la cantidad de sueño paradójico y aumenta el porcentaje de las fases de sueño profundo.

Aunque citalopram no tiene afinidad por los receptores morfínicos, potencia el efecto antinociceptivo de los analgésicos centrales comúnmente utilizados.

En el hombre, citalopram no disminuye las funciones cognitivas (funciones intelectuales) ni las funciones psicomotoras. Tiene muy poco o ningún efecto sedante, incluso en asociación con el alcohol. En un estudio, citalopram no redujo la secreción de saliva después de una sola administración a voluntarios sanos. Además, en todos los estudios realizados en voluntarios sanos, los parámetros cardiovasculares no se modifican significativamente.

Un estudio doble ciego, controlado con placebo llevado a cabo con personas sanas para valorar el intervalo QT del electrocardiograma puso de manifiesto, que el cambio respecto al control basal en el QT con corrección de Fridericia fue de 7,5 mseg (IC 90% 5,9-9,1) para la dosis de 20 mg/día de citalopram y de 16,7 mseg (IC 90% 15,0-18,4) para la dosis de 60 mg/día (ver secciones 4.3 , 4.4 ,4.5 ,4.8 y 4.9)

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción es rápida (T_{max} alrededor de 4 horas), casi completa e independiente de la ingestión de alimentos.

La biodisponibilidad por vía oral es del orden de un 80%.

Distribución

La fijación a las proteínas plasmáticas es inferior al 80% para citalopram y sus metabolitos principales.

Metabolismo

Todos los metabolitos activos de citalopram y principalmente didesmetilcitalopram, son igualmente inhibidores de la recaptación de la serotonina, aunque menos potentes que la molécula progenitora.

La concentración plasmática de citalopram inalterado siempre es predominante.

Eliminación

La vida media de eliminación es de 33 horas, aproximadamente.

No hay acumulación de la concentración plasmática dentro de la gama de dosis recomendadas.

El estado de equilibrio de la concentración plasmática se alcanza al cabo de 1-2 semanas.

Citalopram se elimina principalmente por vía hepática (85%), y el 15% restante por vía renal.

No existe una clara relación entre los niveles plasmáticos de citalopram y la respuesta terapéutica o efectos adversos.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Se ha demostrado que en pacientes de edad avanzada la vida media es más prolongada y los niveles de aclaramiento están disminuidos debido a un metabolismo reducido en dichos pacientes.

Insuficiencia hepática

Citalopram se elimina más lentamente en los pacientes que presentan insuficiencia hepática.

La semivida de citalopram es aproximadamente dos veces mayor y la concentración plasmática del citalopram en estado de equilibrio para una determinada dosis es 2 veces más elevada que la concentración alcanzada en los pacientes con una función hepática normal.

Insuficiencia renal

Después de la administración única de una dosis de 20 mg de citalopram, la eliminación es más lenta en los pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, sin que ello comporte una modificación importante de los parámetros farmacocinéticos de citalopram.

En la actualidad, no se dispone de información sobre el curso de los pacientes que, padeciendo una insuficiencia renal grave, (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min), se trataron a largo plazo con citalopram.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Citalopram tiene una toxicidad aguda débil.

En los estudios de toxicidad crónica no se ha observado ningún elemento perjudicial en su empleo terapéutico.

Durante los experimentos sobre animales, citalopram no se ha mostrado como teratógeno y no ha modificado la gestación ni la mortalidad perinatal de las crías. Sin embargo, concentraciones muy bajas de citalopram pasan a la leche (*ver 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Datos en animales han demostrado que citalopram provoca una reducción del índice de fertilidad y el índice de embarazo, reducción en el número y en la calidad del espermatozoides tras una exposición muy por encima de la exposición humana.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Excipientes del núcleo: almidón de maíz, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, glicerol, copovidona, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

Excipientes del recubrimiento: hipromelosa 5, macrogol 400 y dióxido de titanio (E-171).

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Citalopram Pharmex 10 mg comprimidos recubiertos con película: envases conteniendo 14 y 28 comprimidos en blister de PVC/aluminio. Envase clínico con 500 comprimidos

Citalopram Pharmex 20 mg comprimidos recubiertos con película: envases conteniendo 14 y 28 comprimidos en blister de PVC/aluminio. Envase clínico con 500 comprimidos.

Citalopram Pharmex 40 mg comprimidos recubiertos con película: envase conteniendo 28 comprimidos en blister de PVC/aluminio. Envase clínico con 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PHARMEX ADVANCED LABORATORIES, S.L.

Ctra. A-431 Km.19

14720 Almodóvar del Río (Córdoba)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Citalopram Pharmex 10 mg comprimidos recubiertos con película: 66.294

Citalopram Pharmex 20 mg comprimidos recubiertos con película: 66.295

Citalopram Pharmex 40 mg comprimidos recubiertos con película: 66.296

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: agosto/2004

Fecha de la última renovación: marzo/2009.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO