

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Citalopram SUN 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de hidrobromuro de citalopram equivalente a 20 mg de citalopram.

Excipientes con efecto conocido: Lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

Citalopram SUN 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Los comprimidos recubiertos con película son de color blanco a casi blanco, circulares, biconvexos, con la inscripción en bajo relieve “20” en una cara y una ranura con forma de reborde en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Citalopram está indicado para el tratamiento de trastornos depresivos y trastornos de pánico con y sin agorafobia.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos Tratamiento de la depresión

Posología

Citalopram debe administrarse como una dosis oral única de 20 mg diarios. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 40 mg diarios.

Duración del tratamiento

El efecto antidepresivo se manifiesta después de 2 a 4 semanas. El tratamiento con antidepresivos es sintomático y, por lo tanto, debe continuarse durante un periodo adecuado, generalmente 6 meses o más, para prevenir posibles recaídas.

Trastorno de pánico con y sin agorafobia

Adultos

Se recomienda una dosis oral única de 10 mg durante la primera semana antes de aumentar la dosis a 20 mg al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 40 mg al día.

Duración del tratamiento

La eficacia máxima del citalopram en el tratamiento del trastorno de pánico se alcanza después de aproximadamente 3 meses y la respuesta se mantiene durante el tratamiento continuado.

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe reducirse a la mitad de la dosis recomendada, por ejemplo, 10-20 mg al día. La dosis máxima recomendada para los mayores es de 20 mg al día.

Niños y adolescentes (<18 años)

El citalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Se recomienda una dosis inicial de 10 mg al día durante las dos primeras semanas de tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día. Se recomienda precaución y un ajuste de dosis especialmente cuidadoso en pacientes con función hepática gravemente reducida (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en casos de insuficiencia renal leve a moderada. No se recomienda la administración de citalopram en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se dispone de experiencia clínica (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, ver sección 5.2).

Metabolizadores lentos del CYP2C19

Se recomienda una dosis inicial de 10 mg al día durante las dos primeras semanas de tratamiento para pacientes con un metabolismo lento del CYP2C19. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día según la respuesta individual del paciente (ver sección 5.2).

Síntomas de abstinencia observados al suspender el tratamiento con ISRS

Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento. Al suspender el tratamiento con citalopram, la dosis debe reducirse gradualmente durante al menos una o dos semanas para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia (ver secciones 4.4 y 4.8). Si se presentan síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o al suspender el tratamiento, se puede considerar la posibilidad de reanudar la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de forma más gradual.

Forma de administración

Citalopram 20 mg comprimidos recubiertos se pueden administrar en una sola dosis en cualquier momento del día e independientemente de la ingesta de alimentos con abundante líquido (p. ej., 1 vaso de agua).

4.3. Contraindicaciones

Citalopram está contraindicado en caso de:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (incluida selegilina en dosis superiores a 10 mg al día) o en las dos semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con inhibidores de la MAO irreversibles y no antes de un día tras la interrupción de moclobemida o selegilina. Tras la interrupción de

un inhibidor de la MAO reversible [IMAR], debe observarse el periodo descrito en la ficha técnica del IMRA. Se han producido reacciones graves, y en ocasiones mortales, en pacientes que han recibido ISRS junto con inhibidores de la MAO (incluida moclobemida, linezolid o selegilina). El tratamiento con inhibidores de la MAO no debe iniciarse antes de una semana tras la interrupción del citalopram (véase también la sección 4.5).

- tratamiento concomitante con linezolid, a menos que sea posible una estrecha monitorización y control de la presión arterial (véase la sección 4.5).

tratamiento concomitante con linezolid, a menos que sea posible una estrecha monitorización y control de la presión arterial (véase la sección 4.5). - pacientes con prolongación conocida del intervalo QT o síndrome de QT largo congénito.

- uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5).
Los síntomas de una interacción farmacológica con un IMAO incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autónoma con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental incluyendo confusión, irritabilidad y agitación extrema, evolucionando a delirio y coma.

Citalopram está contraindicado en combinación con linezolid a menos que existan las condiciones necesarias para realizar una detallada observación y monitorización de la presión sanguínea (ver sección 4.5).

Citalopram no debe utilizarse de manera concomitante con pimozida (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Medicamentos serotoninérgicos

El citalopram no debe utilizarse concomitantemente con medicamentos con efectos serotoninérgicos, como triptanes (incluidos sumatriptán y oxitriptán), opioides (incluido tramadol) y triptófano (precursores de la serotonina), ya que esto puede provocar un aumento de los efectos serotoninérgicos (síndrome serotoninérgico) (véase también la sección 4.5).

Síndrome serotoninérgico

Se han descrito casos raros de síndrome serotoninérgico en pacientes que toman ISRS. Una combinación de síntomas, que puede incluir hipertermia, rigidez muscular, temblor, mioclonías, inestabilidad vegetativa con posibles fluctuaciones rápidas de los parámetros vitales, así como alteraciones mentales como confusión, irritabilidad, agitación extrema que puede llegar al delirio y coma, puede indicar el desarrollo de este cuadro clínico. Dado que el síndrome serotoninérgico puede provocar enfermedades potencialmente mortales, el tratamiento con citalopram debe suspenderse inmediatamente e iniciarse un tratamiento sintomático.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado que citalopram causa una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis. Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, incluyendo torsade de pointes, durante el periodo poscomercialización, predominantemente en pacientes mujeres con hipopotasemia o con prolongación del intervalo QT preexistente u otras cardiopatías (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 insuficiencia cardíaca descompensada.

Las alteraciones electrolíticas, como la hipopotasemia y la hipomagnesemia, aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con citalopram.

Si se trata a pacientes con cardiopatía estable, se debe considerar la revisión del ECG antes de iniciar el tratamiento.

Si se presentan signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con citalopram, se debe suspender el tratamiento y realizar un ECG.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

Citalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.2).

En ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos, se observaron con mayor frecuencia conductas suicidas (intentos de suicidio e ideas suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de oposición e ira) que con placebo. Si, basándose en la necesidad clínica, se decide el tratamiento, se debe monitorizar cuidadosamente al paciente para detectar la aparición de síntomas de suicidio. Además, se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes sobre crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal y hepática

Para el tratamiento de pacientes de edad avanzada y pacientes con función renal y hepática reducida, ver sección 4.2.

Convulsiones

Las convulsiones son un riesgo potencial con los antidepresivos. Se debe suspender el citalopram en pacientes que presenten convulsiones y debe evitarse en pacientes con epilepsia inestable. Los pacientes con epilepsia controlada deben ser monitorizados cuidadosamente. Se debe suspender el citalopram si se observa un aumento en la frecuencia de las convulsiones.

Diabetes

El tratamiento de pacientes diabéticos con un ISRS podría afectar el control glucémico. Podría ser necesario ajustar la dosis de insulina o hipoglucemiantes orales.

Hiponatremia

Durante el tratamiento con citalopram, se han notificado casos raros de hiponatremia, probablemente debido a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH), que generalmente fue reversible tras la suspensión. La mayoría de los informes se referían a pacientes de edad avanzada, pacientes que tomaban diuréticos o pacientes con deficiencia de volumen por otras razones. El riesgo de hiponatremia parece ser mayor en mujeres mayores. Las mujeres mayores parecen tener un riesgo particularmente alto.

Manía

Los pacientes con trastorno maníaco-depresivo pueden experimentar episodios maníacos. Si un paciente experimenta un episodio maníaco durante el tratamiento, se debe suspender el citalopram.

Ansiedad paradójica

Algunos pacientes con trastorno de pánico pueden experimentar síntomas de ansiedad intensificados al inicio del tratamiento. Sin embargo, estos síntomas suelen desaparecer después de 14 días de tratamiento. Para reducir los síntomas de ansiedad paradójica, se recomienda una dosis inicial baja de 10 mg durante la primera semana de tratamiento (ver sección 4.2).

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no observarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca dicha mejoría. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas del tratamiento.

Otras afecciones psiquiátricas para las que se prescribe citalopram también pueden estar asociadas con un mayor riesgo de eventos relacionados con el suicidio. Además, estas afecciones pueden ser comórbidas con el trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, se deben observar las mismas precauciones que se observan al tratar a pacientes con trastorno depresivo mayor al tratar a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con el suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos o intentos de suicidio, y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento.

Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

La terapia farmacológica debe ir acompañada de una estrecha supervisión de los pacientes, en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Se debe alertar a los pacientes (y a sus cuidadores) sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico de la conducta o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar asesoramiento médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de citalopram se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiante y la necesidad de moverse, a menudo acompañada de incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto es más probable que ocurra durante las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que presenten estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial.

Hemorragia

En relación con el uso de ISRS (p. ej., citalopram), rara vez se produjeron tiempos de sangrado prolongados y/o manifestaciones hemorrágicas (p. ej., equimosis, hemorragias ginecológicas, hemorragias gastrointestinales y otras hemorragias cutáneas o mucosas) (ver sección 4.8). Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6 y 4.8). Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de anomalías hemorrágicas y durante el uso concomitante de medicamentos con efecto sobre la función plaquetaria y medicamentos que puedan aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 4.5).

Síntomas de abstinencia observados al suspender el tratamiento con citalopram

Las reacciones de abstinencia suelen aparecer al suspender el tratamiento, especialmente si se interrumpe de forma brusca (véase la sección 4.8). En un estudio clínico con citalopram, se observaron efectos

adversos en el 40 % de los pacientes tras la suspensión, mientras que solo se observaron en el 20 % de los pacientes que continuaron tomándolo.

El riesgo de síntomas de abstinencia puede depender de varios factores, como la duración, la dosis y la velocidad de la reducción de la dosis. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluidas parestesias), alteraciones del sueño (incluidos 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 de leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves.

Suelen aparecer en los primeros días tras la interrupción del tratamiento, pero se han notificado casos muy raros de estos síntomas en pacientes que omitieron una dosis accidentalmente.

Generalmente, estos síntomas desaparecen por sí solos y suelen resolverse en 2 semanas. En algunas personas, pueden durar más (2-3 meses o más). Por lo tanto, al interrumpir el tratamiento con citalopram, se recomienda reducir la dosis gradualmente durante varias semanas o meses, según las necesidades del paciente (véase “Síntomas de abstinencia observados al suspender el citalopram”, sección 4.2).

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)/inhibidores de la recaptación de norepinefrina de serotonina (ISRS) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Ha habido informes de disfunción sexual de larga duración donde los síntomas han continuado a pesar de la interrupción de SSRIs /SNRI.

Psicosis

El tratamiento de pacientes psicóticos con episodios depresivos puede aumentar los síntomas psicóticos.

TEC (Terapia Electroconvulsiva)

Actualmente no existen ensayos clínicos y la experiencia clínica con el uso simultáneo de citalopram y terapia electroconvulsiva es limitada, por lo que se recomienda precaución.

Hierba de San Juan

Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante el uso concomitante de citalopram y preparados a base de hierbas que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). No se debe tomar citalopram y preparados a base de hierba de San Juan de forma concomitante (ver sección 4.5).

Glaucoma de ángulo cerrado

Los ISRS, incluido el citalopram, pueden afectar el tamaño de la pupila, lo que puede provocar midriasis. Especialmente en pacientes predispuestos, este efecto midriático puede provocar la constricción del ángulo ocular, lo que puede aumentar la presión intraocular y provocar el desarrollo de glaucoma de ángulo cerrado. Por lo tanto, se debe tener precaución al usar citalopram en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o antecedentes de glaucoma.

Excipientes

Estos comprimidos contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; por lo tanto, está prácticamente exento de sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

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

Combinaciones contraindicadas

Inhibidores de la MAO (inhibidores de la monoaminoxidasa)

El uso simultáneo de citalopram e inhibidores irreversibles de la MAO (tranilcipromina), así como inhibidores selectivos reversibles de la MAO-A (moclobemida) y de la MAO-B (selegilina), puede provocar efectos secundarios graves, incluido el síndrome serotoninérgico (véase la sección 4.3). Por lo tanto, citalopram no debe administrarse en combinación con inhibidores de la MAO (IMAO) [incluida selegilina en dosis superiores a 10 mg al día] ni en las dos semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con inhibidores irreversibles de la MAO, ni antes de un día después de la interrupción de moclobemida o selegilina. Tras la interrupción de un inhibidor reversible de la MAO (IMAR), debe observarse el periodo descrito en la ficha técnica del IMAR. El tratamiento con inhibidores de la MAO puede iniciarse como mínimo una semana después de la interrupción del citalopram. Se han producido reacciones graves, y en ocasiones mortales, en pacientes que han recibido ISRS junto con inhibidores de la MAO (como moclobemida, linezolida o selegilina). Esto también aplica a pacientes que han interrumpido recientemente el tratamiento con ISRS y lo han iniciado con inhibidores de la MAO. Los síntomas de esta interacción incluyen: hipertermia, rigidez muscular, mioclonías, inestabilidad vegetativa con posibles fluctuaciones rápidas de las constantes vitales, alteraciones del estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que progresan a delirio y coma (ver sección 4.3).

Prolongación del intervalo QT

No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos entre citalopram y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. No puede excluirse un efecto aditivo de citalopram y estos medicamentos. Por lo tanto, la co-administración de citalopram con medicamentos que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos de Clase IA y III, antipsicóticos (ej. Derivados de la fentiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, ciertos antibióticos (ej. Esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, tratamiento antimalárico especialmente halofantrina), ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastina) etc., está contraindicado.

Pimozida

La coadministración de una dosis única de 2 mg de pimozida a sujetos tratados con 40mg/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 esta contraindicada.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Hierba de San Juan

Se debe evitar la administración concomitante de citalopram y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) debido al aumento del riesgo de efectos secundarios (ver sección 4.4). No se han investigado las interacciones farmacocinéticas.

Selegilina (inhibidor selectivo de la MAO-B)

Un estudio de interacción farmacocinética/farmacodinámica con la administración concomitante de citalopram (20 mg al día) y selegilina (10 mg al día) no demostró interacciones clínicamente relevantes. El uso concomitante de citalopram y selegilina (en dosis superiores a 10 mg al día) está contraindicado (ver sección 4.3).

Selegilina (inhibidor selectivo de la MAO-B)

Un estudio de interacción farmacocinética/farmacodinámica con la administración concomitante de citalopram (20 mg al día) y selegilina (10 mg al día) no demostró interacciones clínicamente relevantes. El uso concomitante de citalopram y selegilina (en dosis superiores a 10 mg al día) está contraindicado (véase la sección 4.3).

Medicamentos serotoninérgicos

El citalopram no debe utilizarse en pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos serotoninérgicos, como opioides (incluido el tramadol) y agonistas 5-HT como triptanes (incluidos el sumatriptán y el oxitriptán) o triptófano (precursores de la serotonina), ya que esto puede provocar un aumento de los efectos serotoninérgicos (síndrome serotoninérgico) (véase también la sección 4.4).

Un estudio de interacción farmacocinética con litio y citalopram no mostró interacción farmacocinética. No se encontraron interacciones farmacodinámicas en estudios clínicos en los que se administró citalopram concomitantemente con litio. Sin embargo, no se puede descartar por completo una interacción farmacodinámica, ya que el litio también aumenta la neurotransmisión serotoninérgica. Por lo tanto, el tratamiento concomitante con estos dos medicamentos debe monitorizarse cuidadosamente. La monitorización regular de los niveles de litio debe continuar como de costumbre.

No se observó interacción farmacodinámica en estudios clínicos en los que se administró citalopram concomitantemente con otras sustancias (benzodiazepinas, neurolépticos, analgésicos, antihistamínicos, antihipertensivos, betabloqueantes y otros fármacos cardiovasculares). Medicamentos que inducen hipopotasemia/hipomagnesemia

Se recomienda precaución con el uso concomitante de medicamentos que causan hipopotasemia/hipomagnesemia, ya que estas afecciones aumentan el riesgo de arritmias malignas (ver sección 4.4).

Hemorragias

Se recomienda precaución en pacientes tratados simultáneamente con anticoagulantes, medicamentos que afecten a la función plaquetaria como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico, dipiridamol, y ticlopidina, u otros medicamentos (como antipsicóticos atípicos) que puedan incrementar el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

Hemorragia

Se recomienda precaución en pacientes que estén recibiendo tratamiento simultáneo con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragia, como anticoagulantes y medicamentos que afectan la función plaquetaria (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos [AINE], ácido acetilsalicílico, dipiridamol, antipsicóticos atípicos y ticlopidina) (ver sección 4.4).

Terapia electroconvulsiva (ECT)

No existen estudios clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado de la terapia electroconvulsiva (ECT) y citalopram (ver sección 4.4).

Alcohol:

Los estudios clínicos no han mostrado interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre citalopram y alcohol. Sin embargo, no se recomienda la combinación de citalopram y alcohol.

Medicamentos que inducen hipokalemia/hipomagnesiemia

Se recomienda precaución con el uso concomitante de otros medicamentos que induzcan hipokalemia/hipomagnesiemia, ya que estas condiciones aumentan el riesgo de arritmias malignas (ver sección 4.4).

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo

Los ISRS pueden disminuir el umbral de convulsiones. Se recomienda precaución cuando se utilizan otros medicamentos con capacidad de disminuir el umbral de convulsiones (ej. Antidepresivos (ISRSs), neurolépticos (butirofenonas, tioxantenos), mefloquina, bupropion y tramadol).

Clozapina

Se han notificado interacciones entre citalopram y clozapina que pueden aumentar el riesgo de desarrollar efectos secundarios asociados a la clozapina. La naturaleza de estas interacciones no se conoce completamente.

Interacciones farmacocinéticas

Los estudios de interacción farmacocinética han demostrado que el citalopram es metabolizado por CYP2C19 (aprox. 60%), CYP3A4 (aprox. 30%) y CYP2D6 (aprox. 10%).

Influencia de otros medicamentos en la farmacocinética de citalopram

Dado que el citalopram es metabolizado por más de una isoenzima del sistema del citocromo P450, la inhibición de una sola isoenzima del citocromo P450 por otros fármacos no reduce significativamente la depuración del citalopram debido a la compensación de otra isoenzima.

Cimetidina

Cimetidina (potente inhibidor de CYP2D6, 3A4 y 1A2) provocó un ligero aumento de los niveles medios de citalopram en el estado estacionario. Por tanto se recomienda precaución cuando se administre

citalopram junto con cimetidina. La co-administración de escitalopram (el enantiómero activo de citalopram) con 30 mg de omeprazol al día (un inhibidor del CYP2C19) provocó un aumento moderado (aproximadamente un 50%) en las concentraciones plasmáticas de escitalopram. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se utiliza de manera concomitante con inhibidores del CYP2C19 (ej, omeprazol, fluconazol, esomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Puede ser necesario reducir la dosis de citalopram en función de la monitorización de los efectos adversos durante el tratamiento concomitante (ver sección 4.4)

Ketoconazole

Coadministration with ketoconazole (a potent CYP3A4 inhibitor) did not alter the pharmacokinetics of citalopram.

Food

No effect on the absorption or other pharmacokinetic properties of citalopram has been reported due to food.

Efectos de citalopram en otros medicamentos

Metoprolol

Se recomienda precaución al administrar citalopram de forma concomitante con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP2D6 y con un margen terapéutico estrecho, como flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se utilizan en la insuficiencia cardíaca), o con algunos medicamentos que actúan sobre el SNC y que se metabolizan principalmente por el CYP2D6, como desipramina, clomipramina y nortriptilina, o antipsicóticos como risperidona, tioridazina y haloperidol. Un estudio de interacción farmacocinética/farmacodinámica con la administración concomitante de citalopram (estado estacionario) y metoprolol (añadir una dosis única) mostró un aumento del doble en las concentraciones de metoprolol, pero ningún aumento estadísticamente significativo en el efecto de la dosis única de metoprolol sobre la presión arterial o la frecuencia cardíaca en voluntarios sanos. Podría ser necesario ajustar la dosis. En estudios in vitro, el citalopram y el desmetilcitalopram son inhibidores insignificantes de las isoenzimas CYP2C9, CYP2E1 y CYP3A4, y solo inhibidores débiles de CYP1A2, CYP2C19 y CYP2D6.

Levomepromazina, digoxina, carbamazepina

Por lo tanto, no se observaron cambios o solo cambios muy leves al administrar citalopram con sustratos de CYP1A2 (clozapina y teofilina), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (imipramina y mefenitoína), CYP2D6 (esparteína, imipramina, amitriptilina, risperidona) y CYP3A4 (warfarina, carbamazepina [y su metabolito, epóxido de carbamazepina] y triazolam).

En un estudio de interacción con citalopram y carbamazepina (dosis múltiples), no se observó evidencia de un efecto del citalopram sobre la farmacocinética de la carbamazepina ni de su metabolito, el epóxido de carbamazepina.

En un estudio de interacción farmacocinética, el citalopram no alteró la farmacocinética de la teofilina, que se metaboliza por el CYP1A2 en menor medida que por el CYP2E1 y el CYP3A.

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

Un estudio de interacción con warfarina y citalopram mostró que el citalopram probablemente no influye en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de la warfarina.

Levomepromazina, digoxina, carbamazepina

Por lo tanto, no se observaron cambios o solo se observaron cambios muy leves al administrar citalopram conjuntamente con sustratos del CYP1A2 (clozapina y teofilina), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (imipramina y mefenitoína), CYP2D6 (esparteína, imipramina, amitriptilina, risperidona) y CYP3A4 (warfarina, carbamazepina (y su metabolito epóxido de carbamazepina) y triazolam).

En un estudio de interacción de dosis múltiples con citalopram y carbamazepina, no se observó ningún efecto del citalopram sobre la farmacocinética de la carbamazepina ni de su metabolito epóxido de carbamazepina. En un estudio de interacción farmacocinética, el citalopram no alteró la farmacocinética de la teofilina, metabolizada por el CYP1A2 en menor medida que por el CYP2E1 y el CYP3A.

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

Un estudio de interacción con warfarina y citalopram mostró que el citalopram probablemente no influye en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de la warfarina.

Desipramina, imipramina

En un estudio farmacocinético no se demostró efecto sobre los niveles de citalopram o de imipramina, aunque aumentó el nivel de desipramina, el principal metabolito de imipramina. Cuando se combina desipramina con citalopram se observa un aumento de las concentraciones plasmáticas de desipramina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de desipramina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de citalopram en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Sin embargo, no se debe usar citalopram durante el embarazo a menos que sea claramente necesario y solo tras una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio.

Se han descrito casos de síntomas de interrupción del tratamiento en recién nacidos tras el uso de ISRS al final del embarazo. Se debe observar a los neonatos si el uso materno de citalopram continúa en las últimas etapas del embarazo, especialmente en el tercer trimestre. Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento durante el embarazo.

Los siguientes síntomas pueden producirse en neonatos tras el uso de ISRS/INRS administrados en las últimas etapas del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, crisis convulsivas, inestabilidad de la temperatura, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglicemia, hipertonía muscular, hipotonía muscular, hiperreflexia, temblor, inquietud, irritabilidad, letargia, lloro constante, somnolencia y dificultad para conciliar el sueño. Estos efectos pueden deberse tanto a los efectos serotoninérgicos como al síndrome de retirada. En la mayoría de los casos las complicaciones aparecen inmediatamente o muy tempranamente (<24 horas) después del nacimiento.

Estudios epidemiológicos han indicado que el uso de ISRS en el embarazo, particularmente en los últimos meses, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). El riesgo

observado fue aproximadamente de 5 casos por cada 1000 recién nacidos. En la población general la HPPN se produce de 1 a 2 casos por cada 1000 embarazos.

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

El citalopram se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Debe evaluarse cuidadosamente si los beneficios de la lactancia materna superan los posibles efectos secundarios en el niño. Se recomienda precaución..

Fertilidad

Fertilidad masculina

Los datos en animales han mostrado que citalopram puede afectar a la calidad del esperma (ver sección 5.3). Algunos informes de casos en humanos con algunos ISRS han mostrado que el efecto en la calidad del esperma es reversible. No se ha observado servado impacto en la fertilidad humana hasta el momento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Citalopram tiene poca o moderada influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los medicamentos psicoactivos pueden reducir la capacidad para tomar decisiones y reaccionar a emergencias. Esto puede deberse a la enfermedad, a la medicación o a una combinación de ambas

Los pacientes deben estar informados de estos efectos y deben ser advertidos que su capacidad para conducir un vehículo o utilizar maquinaria puede verse afectada.

.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas 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 siguiente tabla muestra el porcentaje de reacciones adversas asociadas con ISRSs y/o citalopram observadas en $\geq 1\%$ de pacientes en ensayos doble ciego controlados con placebo o en el período postcomercialización.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes: ($\geq 1/10$) frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida, (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

No conocidas: Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones alérgicas

Muy raras: Reacciones anafilactoides

Trastornos endocrinos

Raras: Secreción inadecuada de ADH (ver sección 4.4)

No conocidas: Hiperprolactinemia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Disminución del apetito, disminución del peso

Poco frecuentes: Aumento del apetito, aumento de peso

Raras: Hiponatremia

No conocidas: Hipokalemia

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Agitación, disminución de la libido, ansiedad, nerviosismo, confusión, sueños anormales, dificultad para concentrarse.

Mujeres: Trastornos del orgasmo.

Poco frecuentes Agresión, alucinaciones, manía, depersonalización, euforia y aumento de la libido

No conocidas: Ataques de pánico (estos síntomas pueden ser debidos a una enfermedad subyacente), bruxismo, agitación, ideación/comportamiento suicida¹.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Somnolencia, dolor de cabeza, vértigo, insomnio, temblor.

Frecuentes : , Alteraciones del gusto, parestesias, mareos, trastornos de atención, trastornos EPS

Poco frecuentes: Síncope, convulsiones.

Raras: Síndrome serotoninérgico (ver sección 4.4), convulsiones tónico-clónicas, discinesia, agitación psicomotora/acatisia (ver sección 4.4)

No conocidas: Trastornos del movimiento.

Trastornos oculares

Frecuentes: Alteraciones de la visión

Poco frecuentes: Midriasis Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes : Tinnitus

Trastornos cardiacos

Frecuentes: taquicardia, Palpitaciones

Poco frecuentes: Bradicardia

.

No conocidas: Prolongación del QT en el ECG, arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión dependiente de la posición

Raras: Hemorragia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Rinitis, bostezos

Poco frecuentes: Tos, disnea
No conocidas: Epistaxis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, sequedad de boca, estreñimiento
Frecuentes: Dispepsia, diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia y aumento de la salivación.
No conocidas: Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia rectal)

Trastornos hepatobiliares

poco frecuentes: Prueba de función hepática anormal
Raras: Hepatitis
No conocidas: Pancreatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: aumento de la sudoración
Frecuentes: Prurito, erupción cutánea
Poco frecuentes: Urticaria, alopecia, púrpura, reacción de fotosensibilidad
Raras: Equimosis
No conocidas: Angioedemas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Frecuentes: Mialgia, artralgia

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Retención urinaria

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Frecuentes: Fallos en la eyaculación, trastorno de la eyaculación, impotencia
Poco frecuentes: Mujer: Menorragia
No conocidas: Aumento de los niveles de prolactina, galactorrea.
 Mujeres: metrorragia, hemorragia posparto.
 Hombres: priapismo.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Astenia
Frecuentes: Fatiga, apatía, pirexia, malestar, fiebre
Poco frecuentes: Edema

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

¹Se han comunicado casos de ideas suicidas y conductas suicidas durante el tratamiento con citalopram o poco después de la discontinuación del tratamiento (ver sección 4.4.)

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.

Prolongación del intervalo QT

Se han notificado casos de alargamiento del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes durante el período de post comercialización, predominantemente en pacientes de género femenino, con hipocaliemia o con prolongación QT preexistente o otros trastornos cardíacos (ver sección 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 y 5.1).

Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con citalopram

La suspensión del tratamiento (particularmente cuando se realiza de forma brusca), con frecuencia da lugar a síntomas de retirada. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad, y trastornos visuales.

Generalmente estos síntomas son de leves a moderados y autolimitados; sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por ello se recomienda que cuando no sea necesario continuar el tratamiento, se suspenda el tratamiento de forma gradual, disminuyendo progresivamente la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las 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 exhaustivos de sobredosis con citalopram son limitados y en muchos casos también se ven implicadas sobredosis de otros fármacos o alcohol. Se han reportado casos mortales de sobredosis de citalopram solo; sin embargo, la mayoría de los casos mortales se han relacionado con sobredosis con medicamentos concomitantes.

Síntomas:

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

Administración:

No se conoce ningún antídoto específico. Se deben mantener las vías respiratorias despejadas y se debe tener cuidado para asegurar un suministro adecuado de oxígeno y una respiración adecuada. Si hay alteración de la consciencia, se debe intubar al paciente. Se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activado y otros laxantes osmóticos (como el sulfato de sodio). El lavado gástrico debe realizarse lo antes posible después de la ingestión oral. Se recomienda la monitorización de la función cardíaca (ECG) y las constantes vitales, junto con medidas generales de soporte sintomáticas.

Se aconseja la monitorización del ECG en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva/bradiarritmias, en pacientes que utilizan medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo QT o en pacientes con alteraciones del metabolismo, por ejemplo, insuficiencia hepática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina Código ATC: N 06A B 04

Mecanismo de acción

El citalopram es un potente inhibidor de la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina). Es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) muy selectivo, con un efecto nulo o mínimo sobre la recaptación de noradrenalina (NA), dopamina (DA) y ácido gamma aminobutírico (GABA).

El tratamiento a largo plazo no induce tolerancia.

El citalopram presenta una afinidad nula o muy baja por una serie de receptores, como los receptores 5-HT 1A, 5-HT₂, DA D₁ y D₂, los receptores adrenérgicos α_1 , α_2 y β , los receptores de histamina H₁, muscarínicos, colinérgicos, benzodiazepínicos y opioides.

Los metabolitos activos del citalopram, todos ellos ISRS, pero con menor selectividad y eficacia, no contribuyen al efecto antidepresivo general.

Efectos farmacodinámicos

La supresión de los movimientos oculares rápidos (REM) se considera un factor pronóstico de actividad antidepresiva. Como los antidepresivos tricíclicos, otros ISRS y los IMAO, citalopram suprime el sueño REM y aumenta el sueño profundo de onda corta. Esto se considera un indicador de un efecto antidepresivo.

Aunque el citalopram no se une a los receptores opioides, el efecto analgésico de los analgésicos opioides comúnmente utilizados se ve potenciado.

En humanos, citalopram no daña la función cognitiva (función intelectual) y psicomotora y presenta ninguna o mínima propiedad sedativa, tanto solo como en combinación con alcohol.

. En estudios con voluntarios sanos, Citalopram no tiene efecto en los niveles séricos de prolactina y hormona del crecimiento

En un estudio del ECG en sujetos sanos, a doble ciego, controlado con placebo, el cambio del estado basal en QTc (Friderica-corrección) fue de 7,5 (90% CI 5,9-9,1) mseg a la dosis de 20 mg/día y de 16,7 (90% CI 15,0-18,4) mseg a 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 de citalopram es casi completa e independiente de las comidas (T_{máx} promedio/media 3 horas). La biodisponibilidad oral es de aproximadamente el 80%.

Distribución

El volumen aparente de distribución ($V_d\beta$) es de aproximadamente 12-17 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas es inferior al 80% para citalopram y sus principales metabolitos.

Metabolismo o Biotransformación

Citalopram se metaboliza a los compuestos activos demetilcitalopram, didemetilcitalopram, citalopram-N-óxido y un derivado inactivo ácido propiónico deaminado. Todos los metabolitos activos son también ISRS, aunque más débiles que el compuesto original. El compuesto predominante en plasma es citalopram inalterado. Las concentraciones de desmetilcitalopram y didesmetilcitalopram suelen ser del 30-50 % y del 5-10 % de la concentración de citalopram, respectivamente. La biotransformación de citalopram a desmetilcitalopram está mediada por CYP2C19 (aprox. 60 %), CYP3A4 (aprox. 30 %) y CYP2D6 (aprox. 10 %).

Eliminación

La semivida de eliminación ($T_{1/2\beta}$) es de aproximadamente 1,5 días y el aclaramiento plasmático sistémico de citalopram (Cl oral) es de aproximadamente 0,4 l/min.

Citalopram se excreta principalmente a través del hígado (85%) y el resto (15%) a través de los riñones. Aproximadamente el 12% de la dosis diaria se excreta en la orina en forma de citalopram inalterado. El aclaramiento hepático (residual) es de aproximadamente 0,35 l/min y el aclaramiento renal es de aproximadamente 0,05 y 0,08 l/min.

Linealidad/ No linealidad

La cinética es lineal. Los niveles plasmáticos en estado de equilibrio se consiguen en 1-2 semanas. Con una dosis diaria de 40 mg se consiguen concentraciones medias de 300 nmol/l (165-405 nmol/l).

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) En pacientes de edad avanzada se ha demostrado una semivida de eliminación más prolongada (1,5-3,75 días) y una disminución de los valores de aclaramiento (0,08-0,3 l/min) debido a una reducción del metabolismo. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario fueron aproximadamente el doble en los pacientes de edad avanzada que en los pacientes más jóvenes tratados con la misma dosis.

Insuficiencia hepática

El citalopram se elimina más lentamente en pacientes con función hepática reducida; la vida media y los niveles plasmáticos aumentan en un factor de dos en comparación con la función hepática normal.

Insuficiencia renal

El citalopram se elimina ligeramente más lentamente en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, sin afectar significativamente su farmacocinética. Actualmente no se dispone de experiencia en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Polimorfismo

Se ha observado que las personas con alteración de la función del CYP2C19 (metabolizadores lentos) presentan una concentración plasmática de citalopram hasta el doble que la de las personas con una tasa metabólica alta (metabolizadores rápidos). No se observaron cambios significativos en la concentración plasmática en personas con alteración de la función del CYP2D6. Los pacientes con metabolismo reducido a través del CYP2C19 deben ser tratados con precaución con una dosis inicial de 10 mg al día (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Según estudios farmacológicos de seguridad convencionales, estudios de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico, los datos preclínicos no indican ningún riesgo particular para los humanos. En estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, se observó fosfolipidosis en varios órganos. Este efecto, que se sabe que ocurre con varias aminas lipofílicas, fue reversible y no se asoció con efectos morfológicos ni funcionales. Su relevancia clínica no está clara.

Estudios de embriotoxicidad en ratas han mostrado anomalías esqueléticas a dosis tóxicas maternas. Los efectos podrían estar relacionados con la actividad farmacológica o ser un efecto indirecto debido a la toxicidad materna. Estudios perinatales y posnatales han revelado una reducción de la supervivencia de las crías durante la lactancia. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

Los datos obtenidos en animales han demostrado que el citalopram induce una reducción del índice de fertilidad y del índice de embarazo, una reducción en el número de implantaciones y de espermatozoides anormales con exposiciones muy superiores a la exposición humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Almidón de maíz
Copovidona
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio

Recubrimiento pelicular

Opadry White 20H 58983
Hipromelosa
Dióxido de titanio E171
Propilenglicol
Hidroxipropilcelulosa
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tiras de blíster de película de PVC recubierta uniformemente con PVdC en la cara interna con un reverso de aluminio recubierto con laca de termosellado.

Tamaño de envase de 1, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 ó 250 comprimidos.
Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.,
Polarisavenue 87,
2132JH Hoofddorp,
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

67.107

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

Abril de 2006.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2025