

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 25mg 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

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

Tratamiento de la enfermedad depresiva en fase inicial y como mantenimiento frente a posibles recaídas / recurrencias.

Citalopram también se utiliza para el tratamiento de trastornos de pánico con o sin agorafobia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Episodios de depresión mayor:

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.

Habitualmente, la mejoría en los pacientes se inicia tras una semana de tratamiento, pero puede que se observe a partir de la segunda semana de terapia.

Como con todos los medicamentos antidepresivos, la dosis debe ajustarse y revisarse, si es necesario, entre las 3 y 4 semanas de inicio del tratamiento y posteriormente según se juzgue clínicamente apropiado. Aunque puede producirse un incremento potencial de los efectos adversos a altas dosis, si después de algunas semanas de tratamiento con la dosis recomendada la respuesta observada es insuficiente, a algunos pacientes se les puede aumentar la dosis hasta un máximo de 40 mg al día (ver sección 5.1). El ajuste de la dosis debe realizarse cuidadosamente de acuerdo a las características individuales del paciente, para mantener al paciente en la dosis efectiva más baja.

Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo suficiente de al menos 6 meses para asegurarse que se encuentran libres de síntomas.

Trastorno de pánico:

Adultos

Durante la primera semana se recomienda una dosis oral única de 10 mg diarios antes de aumentar la dosis a 20 mg diarios. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 40 mg diarios en función de la respuesta individual del paciente.

Los pacientes deben iniciar la terapia con 10 mg/día y aumentar la dosis gradualmente en pasos de 10 mg de acuerdo con la respuesta del paciente hasta la dosis recomendada. Se recomienda una dosis de inicio baja para minimizar la posibilidad de empeoramiento de los síntomas de pánico, que se ha observado que se producen en el inicio del tratamiento de este trastorno. Aunque se puede producir un aumento potencial de los efectos adversos a altas dosis, si tras algunas semanas de tratamiento con la dosis recomendada se observa una respuesta insuficiente, a algunos pacientes se les puede aumentar la dosis hasta un máximo de 40 mg/día (ver sección 5.1). El ajuste de la dosis debe realizarse cuidadosamente de acuerdo a las características individuales del paciente, para mantener al paciente en la dosis efectiva más baja.

Los pacientes con trastorno de pánico deben ser tratados durante un periodo suficiente para asegurarse que se encuentran libres de síntomas. Este periodo puede ser de varios meses o incluso mayor.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

En los 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 pacientes de edad avanzada es de 20 mg al día.

Población pediátrica.

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

Función hepática disminuida

En pacientes con insuficiencia hepática ligera o moderada se recomienda una dosis inicial de 10 mg durante las primeras dos semanas de tratamiento. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día. Se recomienda precaución y extra titulación cuidadosa de la dosis en pacientes con la función hepática gravemente reducida (ver sección 5.2). Estos pacientes deben ser monitorizados.

Función renal disminuida

En casos de insuficiencia renal leve o moderada no se necesita ajuste de la dosis. No se dispone de información en casos de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min).

Síntomas de retirada observados tras discontinuación de Citalopram

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se suspenda el tratamiento con citalopram, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de, al menos, una o dos semanas, para reducir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.8 Efectos adversos). Si después de una disminución de la dosis o durante la suspensión del tratamiento, aparecen síntomas que el paciente no pueda tolerar, se debe valorar la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de un modo más gradual.

Metabolizadores pobres del CYP2C19

En los pacientes reconocidos como metabolizadores pobres del CYP2C19 se recomienda una dosis inicial diaria de 10 mg durante las dos primeras semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día dependiendo de la respuesta individual del pacientes (ver sección 5.2).

Método de administración

Los comprimidos de citalopram se administran en una dosis única diaria. Los comprimidos de citalopram se pueden tomar en cualquier momento del día con algún líquido, independientemente de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

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

Citalopram está contraindicado en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT o Síndrome de QT prolongado congénito.

Citalopram está contraindicado junto con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5).

Inhibidores de la Monoaminoxidasa

Citalopram no debe utilizarse en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO).

Algunos casos han presentado características similares al síndrome serotoninérgico.

Citalopram no debe administrarse a pacientes que estén en tratamiento con IMAOs incluyendo la selegilina en dosis diarias mayores de 10 mg/día.

Citalopram no debe administrarse hasta pasados 14 días tras la discontinuación del tratamiento con un IMAO irreversible o durante el tiempo especificado tras la discontinuación del tratamiento con un IMAO reversible (RIMA) tal como se indique en el prospecto del RIMA. Al menos deben transcurrir 7 días tras la discontinuación del tratamiento con citalopram y el inicio del tratamiento con IMAOs o RIMA (ver sección 4.5).

Se han descrito casos de reacciones graves y en ocasiones fatales en pacientes que recibían un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) en combinación con un IMAO, incluyendo el IMAO selectivo selegilina y el IMAO reversible (RIMA) moclobemida y en pacientes que han interrumpido recientemente un tratamiento con ISRS y han iniciado uno con un IMAO.

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

Para el tratamiento de pacientes con edad avanzada y pacientes con la función renal y hepática reducida, ver 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 SSRI/SNRI.

Población pediátrica (niños y adolescentes menores de 18 años)

Los antidepresivos como citalopram no deben utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

Los comportamientos suicidas (intento de suicidio e ideas suicidas), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de oposición y enfado) se observaron de manera más frecuente durante los ensayos clínicos entre los niños y adolescentes tratados con antidepresivos que los tratados con placebo. Si, de acuerdo a las necesidades clínicas, se toma la decisión de tratar al paciente, el paciente deberá ser controlado cuidadosamente para detectar la aparición de síntomas suicidas. Adicionalmente, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en los que se refiere al crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

Ansiedad paradójica

Algunos pacientes con trastorno de pánico pueden experimentar síntomas de intensificación de la ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica normalmente remite a las primeras dos semanas de iniciar el tratamiento. Se aconseja una dosis de inicio baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico paradójico (ver sección 4.2).

Hiponatremia

Raramente se han descrito casos de hiponatremia, probablemente debido a una secreción inapropiada de hormona antidiurética (HADS), con el uso de ISRS y normalmente reversible al discontinuar el tratamiento. Parece ser que las mujeres de edad avanzada son los pacientes de mayor riesgo.

Suicidio/ideación suicida o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con un riesgo incrementado de ideación suicida, autoagresión y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una mejoría significativa. Dado que dicha mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben de ser estrechamente controlados durante este período. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar de nuevo cuando comienza a mejorar el cuadro clínico.

Citalopram también se prescribe en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden también asociarse con un incremento del riesgo de comportamiento suicida. Además, estos trastornos pueden aparecer asociados con el trastorno depresivo mayor. Por lo tanto de deben tomar las mismas precauciones en el tratamiento de pacientes con otros trastornos psiquiátricos que en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previo al inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de ideación suicida e intento de suicidio durante el mismo, por lo que deben ser cuidadosamente vigilados. Un meta-análisis de los ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un incremento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

Durante la terapia se debe realizar una estrecha supervisión de los pacientes y en particular aquellos de alto riesgo especialmente al inicio del tratamiento y tras cambios de dosis. Se debe alertar, tanto a los pacientes como a las personas que los tienen a su cargo, de la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico de las ideas o comportamientos de suicidio así como los cambios de comportamiento y buscar atención médica inmediata si aparecen estos síntomas.

Pacientes con edad avanzada

El tratamiento en pacientes con edad avanzada debe realizarse con precaución (ver sección 4.2).

Pacientes con la función de los riñones e hígado reducida

El tratamiento en pacientes con la función de los riñones e hígado reducida debe realizarse con precaución (ver sección 4.2).

No se recomienda el uso de citalopram en pacientes con daño renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 20 ml/min), ya que no hay información disponible sobre su uso en estos pacientes (ver sección 4.2).

En caso de daño en la función hepática, se recomienda una reducción de la dosis (ver sección 4.2) y la función del hígado debe ser monitorizada cuidadosamente.

Acatisia/ inquietud psicomotora

El uso de citalopram se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de moverse, a menudo acompañada por una incapacidad para permanecer sentado o de pie. Es más probable que esto suceda durante las primeras semanas de tratamiento y puede ser necesaria la revisión del uso de citalopram.

Manía:

Citalopram debe utilizarse con precaución en pacientes con historial de manía/hipomanía. En pacientes con enfermedad maníaco-depresiva se puede producir un cambio hacia una fase maníaca. Debe interrumpirse la administración de citalopram en cualquier paciente que entre en fase maníaca.

Crisis:

Las crisis son un riesgo potencial con los fármacos antidepresivos. Debe interrumpirse la administración de Citalopram en cualquier paciente que desarrolle una crisis. Debe evitarse la administración de citalopram en pacientes con epilepsia inestable y deberán monitorizarse atentamente los pacientes con epilepsia controlada. Debe interrumpirse el tratamiento con citalopram si existe un aumento de la frecuencia de crisis.

Síndrome serotoninérgico:

En casos raros se ha descrito síndrome serotoninérgico en pacientes que tomaban ISRSs. La combinación de síntomas como agitación, temblor, mioclono e hipertermia pueden indicar el desarrollo de este síndrome. El tratamiento deberá interrumpirse de manera inmediata e iniciar un tratamiento sintomático.

Medicamentos serotoninérgicos:

No debe usarse de manera concomitante citalopram con fármacos con efecto serotoninérgico, como tramadol, triptófano, oxitriptán, sumatriptán y otros triptanos.

Hipérico

Puede darse un incremento de los efectos serotoninérgicos, como el síndrome serotoninérgico al administrarse concomitantemente citalopram y preparados vegetales que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Por lo tanto, citalopram y preparaciones que contengan hipérico no deben tomarse de manera concomitante (ver sección 4.5)

Psicosis

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

Diabetes:

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina y/o hipoglucemiante oral.

Glaucoma de ángulo cerrado:

Los ISRS, incluyendo citalopram, pueden tener un efecto en el tamaño de la pupila produciendo midriasis. Este efecto midriático tiene el potencial de estrechar el ángulo ocular, provocando un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes predispuestos. Por lo tanto, citalopram debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con historial de glaucoma.

Hemorragia:

Se ha informado de prolongación del tiempo de sangrado y/o anomalías hemorrágicas tales como equimosis y púrpura, hemorragias ginecológicas, sangrados gastrointestinales y otras hemorragias cutáneas o mucosas con ISRS (ver sección 4.8). Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6, 4.8). Se recomienda precaución en los pacientes que tomen citalopram, particularmente en el uso concomitante con anticoagulantes orales, fármacos conocidos por afectar a la función plaquetaria u otros fármacos que puedan incrementar el riesgo de hemorragia (p. ej. antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ticlopidina y dipiridamol así como en pacientes con historial de trastornos hemorrágicos (ver sección 4.5).

Terapia electroconvulsiva (ECT):

Existe una experiencia clínica limitada sobre la administración simultánea de citalopram y la ECT, por lo que se aconseja precaución.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado que Citalopram puede producir una prolongación dosis-dependiente del intervalo QT. Se han comunicado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, incluyendo Torsade de Pointes durante el periodo post-comercialización, principalmente en pacientes de género femenino, con hipocaliemia o con prolongación QT preexistente o otros trastornos cardíacos (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 reciente infarto agudo de miocardio o fallo cardíaco descompensado.

Los trastornos electrolíticos como hipocaliemia e hipomagnesemia incrementan el riesgo de arritmias malignas y deben corregirse antes de empezar el tratamiento con citalopram.

Si se trata a pacientes con enfermedad cardíaca estable, debe considerarse la realización de un ECG antes de iniciar el tratamiento.

Si hay signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con citalopram, debe interrumpirse el tratamiento y realizarse un ECG.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs):

IMAOs no deben usarse en combinación con ISRS (ver sección 4.3).

Inhibidores selectivos de la MAO-A, reversibles

La combinación de citalopram con inhibidores de la MAO-A generalmente no está recomendado debido al riesgo de aparición de Síndrome serotoninérgico (ver sección 4.5)

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

Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con Citalopram

Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca (ver sección 4.8 Reacciones adversas). 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 aparición de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración y la dosis del tratamiento, y el ritmo de reducción de dosis. 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 de visión. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de suspensión del tratamiento aunque se han notificado en raras ocasiones casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Generalmente estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en dos semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Por tanto se aconseja que al suspender el tratamiento, se reduzca gradualmente la dosis de citalopram durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente (ver *Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con Citalopram*, sección 4.2 Posología y forma de administración).

Excipientes

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

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 bupiriona.

Combinaciones contraindicadas

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO):

El uso simultáneo de citalopram con inhibidores de la MAO puede producir graves efectos adversos, incluyendo síndrome serotoninérgico (ver sección 4.3).

Se han comunicado casos de reacciones graves y en algunos casos fatales en pacientes que toman ISRS en combinación con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), incluyendo el IMAO irreversible selegilina y los IMAOs reversibles linezolida y moclobemida y en pacientes que han discontinuado un ISRS y han empezado tratamiento con un IMAO.

Algunos casos presentaban síntomas similares al síndrome serotoninérgico. Los síntomas de una interacción del principio activo con un IMAO incluyen: agitación, temblor, mioclonía e hipertermia.

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), antidepressivos 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 Cmax 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

Selegilina (Inhibidor MAO-B selectivo)

Un estudio de interacción farmacocinético/farmacodinámico con administración concomitante de citalopram (20mg al día) y selegilina (10mg al día) (inhibidor MAO-B selectivo) demostró interacciones clínicamente no relevantes. Esta contraindicado el uso concomitante de citalopram y selegilina (in dosis superiores a 10 mg al día).

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 triptofano y por lo tanto, el uso concomitante de citalopram

con estos medicamentos debe hacerse con precaución. Debe continuarse la monitorización de los niveles de litio como normalmente.

La administración simultánea con medicamentos serotoninérgicos (p. ej. tramadol, dextrometorfano, petidina, triptófano, oxitriptán, sumatriptán y otros triptanos) puede conducir a un aumento de los efectos 5-HT asociados; síndrome serotoninérgico.

Hasta que no se disponga de más información, el uso simultáneo de citalopram y agonistas 5-HT, como sumatriptan y otros triptanos, no está recomendado (ver sección 4.4).

Hiperico

Pueden producirse interacciones dinámicas entre los ISRSs y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), produciendo un aumento de los efectos adversos (ver sección 4.4). No se han investigado interacciones farmacocinéticas.

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).

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).

Interacciones farmacocinéticas

La biotransformación de citalopram a desmetilcitalopram está mediada por las isozimas CYP2C19 (aprox. 38%), CYP3A4 (aprox.31%) y CYP2D6 (aprox.31%) del citocromo P450. El hecho que citalopram se metabolice por más de un CYP significa que la inhibición de su biotransformación es menos probable ya que la inhibición de un enzima puede compensarse por otro. Por lo tanto la coadministración de citalopram

con otros medicamentos en la práctica clínica tiene muy pocas posibilidades de producir interacciones farmacocinéticas con medicamentos.

Alimentos:

La absorción y otras propiedades farmacocinéticas de citalopram no se ven afectadas por la comida.

Influencia de otros medicamentos en la farmacocinética de citalopram

La coadministración con ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) no modificó la farmacocinética de citalopram.

Un estudio de interacción farmacocinética de litio y citalopram no reveló ninguna interacción farmacocinética (ver información anterior).

Cimetidina

Cimetidina (potente inhibidor de la enzima) 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. Se recomienda un ajuste de la dosis.

Metoprolol

Se recomienda precaución cuando se coadministra citalopram con medicamentos que se metabolizan principalmente por esta enzima y que tienen un índice terapéutico estrecho, ej. flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se utiliza para el fallo cardíaco), o algunos medicamentos que actúan sobre el SNC que se metabolizan principalmente por el CYP2D6, ej. antidepresivos como la desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como la risperidona, tioridazina y haloperidol. Debe recomendarse un ajuste de la dosis. La coadministración con metoprolol resultó en un aumento de dos veces de los niveles plasmáticos de metoprolol, pero no produjo un incremento estadísticamente significativo de los efectos de metoprolol en la presión sanguínea y el ritmo cardíaco.

Efectos de citalopram en otros medicamentos

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 pulso cardíaco en voluntarios sanos.

Citalopram y demetilcitalopram son inhibidores negligibles 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

Por consiguiente, no se observó ningún cambio o sólo cambios muy pequeños sin importancia clínica cuando se administró citalopram con sustratos de la CYP1A2 (clozapina y teofilina), de la CYP2C9

(warfarina), de la CYP2C19 (imipramina y mefenitoina), de la CYP2D6 (esparteína, imipramina, amitriptilina, risperidona) y de la CYP3A4 (warfarina, carbamazepina (y su metabolito carbamazepina epóxido) y triazolam).

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre citalopram y levomepromazina, o digoxina, (indicando que citalopram no induce ni inhibe la glicoproteína P).

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

Embarazo:

Los datos publicados de mujeres embarazadas (más de 2500 resultados de exposiciones) indican que no hay toxicidad malformativa feto/neonatal. sin embargo, citalopram no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario y únicamente tras una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo.

Debe observarse a los neonatos en caso que el uso materno de Citalopram continúe en las últimas etapas del embarazo, particularmente en el tercer trimestre. Debe evitarse la interrupción brusca de la medicación 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, hipertonia, hipotonía, 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 embarazos. 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).

Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva, pero no indicaron efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

Lactancia

Citalopram se excreta en la leche materna. Se estima que el bebé lactante recibe sobre un 5% de la dosis diaria materna en función del peso (en mg/kg). No se han observado acontecimientos adversos en niños o

únicamente algunos acontecimientos menores. Sin embargo, la información existente es insuficiente para evaluar el riesgo en niños. Se recomienda precaución. Si se considera necesario el tratamiento con citalopram, se recomienda la interrupción de la lactancia materna.

Fertilidad

Fertilidad masculina

Los datos en animales han mostrado que citalopram puede afectar a la calidad del espermatozoides (ver sección 5.3). Algunos informes de casos en humanos con algunos ISRS han mostrado que el efecto en la calidad del espermatozoides 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. 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

No conocidas: Hipersensibilidad, reacción anafiláctica

Trastornos endocrinos

Muy raras: Prolactinemia

No conocidas: Secreción inadecuada de la ADH

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, nerviosismo, trastornos del sueño, orgasmos anormales (mujeres), alteraciones del sueño, amnesia, ansiedad, libido disminuida, apatía y confusión

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.

Frecuentes : migraña, temblor, vértigo, trastornos de la atención y parestesia

Poco frecuentes: Síncope

Raras: Convulsiones gran mal, discinesia, trastornos del gusto

No conocidas: Convulsiones, síndrome serotoninérgico, trastornos extrapiramidales, acatisia, trastornos del movimiento.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Acomodación anormal

Frecuentes: Alteraciones de la visión

Poco frecuentes: Midriasis (que puede producir glaucoma agudo de ángulo estrecho) ver sección 4.4

Advertencias y precauciones especiales de empleo)

No conocidas: Trastornos visuales

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes : tinnitus

Trastornos cardiacos

Muy frecuentes: Palpitaciones

Poco frecuentes: Bradicardia, taquicardia

Muy raras: arritmia ventricular y supraventricular.

No conocidas: Arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, en electrocardiograma intervalo QT² prolongado

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión e hipertensión

Raras: Hemorragia

No conocidas: Hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: rinitis, bostezos y sinusitis

Poco frecuentes: tos

No conocidas: Epistaxis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Nauseas, sequedad de boca

Frecuentes: Dispepsia, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia y aumento de la salivación.

No conocidas: Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia rectal)

Trastornos hepatobiliares

Raras: Hepatitis

No conocidas: Test de función hepática anormal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes : aumento de la sudoración

Frecuentes: Prurito

Poco frecuentes: Urticaria, alopecia, erupción cutánea, púrpura, reacción de fotosensibilidad

No conocidas: Equimosis, angioedemas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Frecuentes: mialgia, artralgia

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes Trastornos de la micción y poliuria

Poco frecuentes: Retención urinaria

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Frecuentes: Fallos en la eyaculación, trastorno de la eyaculación, dismenorrea e impotencia

Poco frecuentes: Mujer: Menorragia, hemorragia posparto*;

No conocidas: Mujer: Metrorragia

Hombre: Priapismo, galactorrea

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Astenia

Frecuentes: fatiga Poco frecuentes: Malestar, edema

Raras: Pirexia

* 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 / alcohol. Citalopram se administra a pacientes con un riesgo potencial de suicidio y se han recibido algunos informes de intento de suicidio. A menudo se carece de los detalles sobre la dosis exacta.

Se han observado casos mortales de sobredosis con citalopram solo; de todas formas, la mayoría de los casos mortales han implicado sobredosis con medicaciones concomitantes. Se desconoce la dosis fatal. Hay pacientes que han sobrevivido a la ingestión de 2 gramos de citalopram. Los efectos se potenciarán por la ingestión simultánea de alcohol. Interacción potencial con antidepresivos tricíclicos e IMAOs.

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 y arritmia atrial y ventricular. Raramente, pueden producirse síntomas de “síndrome serotoninérgico” en intoxicaciones graves. Esto incluye la alteración del estado mental, hiperactividad neuromuscular e inestabilidad autónoma. Puede producirse hiperpirexia y aumento de la creatinina sérica. La rabdiomiólisis es rara.

Administración:

No existe antídoto específico conocido para citalopram e incluye el mantenimiento de las vías aéreas despejadas y la monitorización del ECG y los signos vitales hasta estabilidad. El tratamiento es sintomático

y de apoyo. Debe realizarse un lavado gástrico tan pronto como sea posible si la ingestión es reciente y de gran cantidad de fármaco (si el paciente está inconsciente debe intubarse).

Debe considerarse el carbón activado en adultos y niños que hayan ingerido más de 5 mg/kg de peso corporal en 1 hora. El carbón activado administrado ½ hora después de la ingestión de citalopram reduce la absorción en un 50%. También puede considerarse la utilización de laxantes osmóticamente activos para acelerar el tránsito intestinal p.ej. sulfato sódico. Debe controlarse el ECG y los signos vitales.

Se recomienda monitorización del ECG en caso de sobredosis en pacientes con fallo cardíaco congestivo / bradiarritmias, en pacientes que usen medicación concomitante que prolongue el intervalo QT, o en pacientes con el metabolismo alterado, ej. daño hepático.

Si la consciencia se encuentra disminuida, debe intubarse al paciente.

Si las convulsiones son frecuentes o prolongadas, pueden controlarse con la administración de diazepam intravenoso.

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

Los estudios bioquímicos y del comportamiento han demostrado que citalopram es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT). El tratamiento a largo plazo con citalopram no induce tolerancia frente a la inhibición de la recaptación de 5-HT.

Citalopram es un muy selectivo inhibidor de la recaptación de serotonina (ISRS), sin efectos, o con efectos mínimos, sobre la recaptación de noradrenalina (NA), dopamina (DA) y ácido γ -aminobutírico (GABA).

A diferencia de muchos antidepresivos tricíclicos y algunos de los ISRS más nuevos, citalopram no tiene afinidad, o es muy baja, por una serie de receptores incluyendo los receptores de 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ y D₂, los receptores adrenérgicos α_1 , α_2 y β , el receptor H₁ de la histamina y los receptores muscarínicos, colinérgicos, de benzodiazepinas y de opioides. Una serie de ensayos funcionales *in vitro* en órganos aislados así como de ensayos funcionales *in vivo* han confirmado la ausencia de afinidad por los receptores. Esta ausencia de efectos sobre los receptores podría explicar por qué citalopram produce menos efectos adversos tradicionales tales como sequedad de boca, trastornos de la vejiga e intestinales, visión borrosa, sedación, cardiotoxicidad e hipotensión ortostática.

Los principales metabolitos de citalopram son todos ISRSs aunque sus ratios de potencia y selectividad son menores que los de citalopram. Sin embargo, los ratios de selectividad de los metabolitos son mayores que los de muchos de los ISRS más nuevos. Los metabolitos no contribuyen al efectos 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.

Aunque citalopram no se une a los receptores opioideos, potencia el efecto antinociceptor de los analgésicos opioideos habitualmente utilizados. Tras la administración de citalopram se produjo una potenciación de la hiperactividad inducida por d-anfetamina.

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.

Citalopram no redujo el flujo de saliva en un estudio a dosis única en voluntarios humanos y no mostró en ninguno de los estudios en voluntarios sanos tener influencia significativa en los parámetros cardiovasculares. 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 ($T_{m\acute{a}x}$ promedio/media 3,8 horas). La biodisponibilidad oral es de aproximadamente el 80%.

Distribución

El volumen aparente de distribución ($V_d\beta$) es de aproximadamente 12,3 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.

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 0,41 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 0,068 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 250 nmol/l (100-500 nmol/l). No existe una relación clara entre los niveles plasmáticos de citalopram y la respuesta terapéutica o las reacciones adversas.

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 y una disminución de los valores de aclaramiento debido a una reducción del metabolismo.

Función hepática reducida

Citalopram se elimina más lentamente en pacientes con la función hepática reducida. La semivida de eliminación de citalopram es aproximadamente el doble y las concentraciones de citalopram en estado de equilibrio a una dosis dada serán aproximadamente el doble que en pacientes con la función hepática normal.

Función renal reducida

Citalopram se elimina más lentamente en pacientes con una reducción de la función renal de leve a moderada, sin efectos importantes sobre la farmacocinética de citalopram. Actualmente no se dispone de información para el tratamiento de pacientes con la función renal gravemente reducida (aclaramiento de creatinina <20 ml/min).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Citalopram presenta una toxicidad aguda débil. En estudios de toxicidad crónica, no se observaron hallazgos de interés para el uso terapéutico de citalopram. Citalopram no tiene potencial mutagénico ni carcinogénico. Según los datos de los estudios de toxicidad en la reproducción (segmento I, II y III) no hay motivos para tener precaución especial con el uso de citalopram en mujeres con riesgo de estar embarazadas.

Estudio de embriotoxicidad han demostrado anomalías esqueléticas a dosis tóxicas maternas. Los efectos pueden estar relacionados con la actividad farmacológica o podrían ser un efecto directo de la toxicidad maternal. El riesgo potencial para humanos es desconocido.

La fosfolipidosis se ha observado en diversos órganos tras la administración múltiples en ratas. El efecto fue reversible tras la interrupción. La acumulación de fosfolípidos se ha observado en estudios animales al largo plazo con muchos fármacos anfófilos catiónicos. No está clara la relevancia clínica de estos resultados.

Los datos en animales muestran que citalopram induce una reducción del índice de fertilidad y del índice de embarazo, una reducción en el número de implantaciones y espermatozoides anormales a exposiciones de mayor exceso que la exposición en humanos.

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

Marzo 2021