

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Citalopram VIR 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Citalopram VIR 20 mg contiene:
Citalopram (hidrobromuro) 20 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Citalopram VIR 20 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos, blancos, ovales, biconvexos con ranura.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Episodios depresivos mayores.
Tratamiento preventivo de las recaídas/recurrencias de la depresión.
Trastorno de angustia con o sin agorafobia.
Trastorno obsesivo compulsivo.

4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración:

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

Citalopram está indicado exclusivamente en el adulto y el anciano.

Algunas de las dosis requeridas no pueden ser cubiertas con Citalopram VIR.

Depresión:

Adultos:

Citalopram debe administrarse en una única dosis de 20 mg al día por vía oral. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente y de la gravedad de la depresión, la dosis puede incrementarse progresivamente hasta un máximo de 40 mg/día.

Duración del tratamiento:

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

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

Trastorno de pánico:

Adultos:

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

Duración del tratamiento:

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

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

Trastorno obsesivo compulsivo:**Adultos:**

Se recomienda una dosis inicial de 20 mg/día. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la dosis podrá incrementarse hasta un máximo de 40 mg diarios si es necesario, según criterio médico.

Duración del tratamiento:

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

Pacientes de edad avanzada (>65 años):

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

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

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:

No debe utilizarse citalopram en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal:

No se necesita un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática:

A los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se les recomienda recibir una dosis inicial de 10 mg al día durante las dos primeras semanas de tratamiento. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la dosis podrá incrementarse hasta un máximo de 20 mg al día. Se recomienda tener especial precaución y llevar a cabo un ajuste muy cuidadoso de la dosis en los pacientes con disfunción hepática grave (ver sección 5.2). Estos pacientes deben monitorizarse clínicamente (ver sección 4.4).

Metabolizadores lentos de CYP2C19:

En metabolizadores lentos de CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 10 mg al día durante las dos primeras semanas de tratamiento. Dependiendo del resultado del tratamiento, la dosis puede aumentarse posteriormente a 20 mg al día (ver sección 5.2).

Síntomas de retirada observados tras la interrupción del tratamiento:

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con citalopram, debe reducirse la dosis gradualmente durante un periodo de al menos una o dos semanas para reducir el riesgo de reacciones de retirada (ver secciones 4.4 y 4.8). Si tras la disminución de la dosis o hasta la interrupción del tratamiento aparecen síntomas que no se toleran, puede considerarse reinstaurar la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de forma más gradual.

Deben prescribirse las dosis adecuadas en los distintos regímenes posológicos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a citalopram o a cualquiera de los excipientes del medicamento.

No debe administrarse citalopram a pacientes con antecedentes de intervalo QT alargado o síndrome congénito del segmento QT largo.

No debe administrarse citalopram a pacientes que se encuentren en tratamiento con medicamentos con capacidad para prolongar el intervalo QT.

No debe administrarse citalopram a pacientes en tratamiento con inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO), incluyendo selegilina a dosis diarias superiores a 10 mg/día.

No debe administrarse citalopram hasta 14 días después de la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible o hasta el periodo de tiempo que se especifique tras la interrupción de un IMAO reversible (Monoamino-oxidasa reversible tipo A, IMRA), según se establece en los criterios de prescripción IMRA. No deben administrarse IMAO hasta siete días después de la interrupción del tratamiento con citalopram (ver sección 4.5).

No debe administrarse citalopram a pacientes en tratamiento con pimozida (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe prescribirse citalopram a la menor dosis eficaz, para minimizar el riesgo de sobredosificación.

Las siguientes advertencias y precauciones especiales son de aplicación para la clase terapéutica de los ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina).

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado que citalopram puede causar prolongación del intervalo QT. Durante el periodo postcomercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT así como arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes predominantemente en mujeres, pacientes que presentaban hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardíaca (ver secciones 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 y 5.1).

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardias significativas, en aquellos que hayan tenido un infarto de miocardio reciente o con insuficiencia cardíaca descompensada.

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

Si durante el tratamiento con citalopram aparecen signos de arritmia, deberá suspenderse el medicamento y realizar un electrocardiograma.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

No debe utilizarse citalopram en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En los ensayos clínicos se observaron más frecuentemente comportamientos relacionados con el suicidio (intento de suicidio y pensamientos de suicidio) y hostilidad (predominantemente, agresión, comportamiento de confrontación e ira) en niños y adolescentes tratados con antidepresivos, en comparación con aquellos tratados con placebo. No obstante, si basándose en la necesidad clínica se decide iniciar el tratamiento, debe monitorizarse al paciente cuidadosamente para observar la aparición de síntomas de suicidio. Además, no existen datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes respecto al crecimiento, madurez y desarrollo cognitivo y de comportamiento.

Ansiedad paradójica

En algunos pacientes con trastorno de pánico aumentaron los síntomas de ansiedad al principio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica habitualmente desaparece a las 2 semanas del tratamiento continuado. Se aconseja empezar con dosis bajas para disminuir la posibilidad del efecto ansiogénico (ver sección 4.2).

Convulsiones

El medicamento debe interrumpirse en cualquier paciente en el que aparezcan convulsiones. Debe evitarse el uso de ISRS en pacientes con epilepsia inestable, y debe monitorizarse cuidadosamente en pacientes con epilepsia controlada.

Debe interrumpirse el uso de ISRS si aumenta la frecuencia de las convulsiones.

Manía

Los ISRS deben utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Los ISRS deben interrumpirse en pacientes que sufran una fase de manía.

Diabetes

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

Suicidio/pensamientos de suicidio

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio, de autoagresión y de suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo permanece hasta que se produce una remisión significativa. Como puede que la mejoría no se produzca durante las primeras semanas o más de tratamiento, debe vigilarse estrechamente a los pacientes hasta que se produzca la mejoría. Se sabe por la experiencia clínica que, el riesgo de suicidio puede aumentar en las etapas iniciales de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe citalopram, pueden asociarse también con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser co-mórbidas al trastorno de depresión mayor. Cuando se trate a pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben adoptarse las mismas precauciones que cuando se trate a pacientes con trastornos de depresión mayor.

Se sabe que, los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquellos que tienen un grado significativo de ideas de suicidio antes del comienzo del tratamiento, son los que tienen un mayor riesgo de pensamientos de suicidio o de intentos de suicidio, y deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos con medicamentos antidepresivos, controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

Debe vigilarse estrechamente a estos pacientes, y especialmente a aquellos de alto riesgo, sobre todo al inicio del tratamiento y tras cambios de dosis.

Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser informados de la necesidad de vigilar el empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento, y contactar inmediatamente con el médico si aparecen estos síntomas.

Acatisia/agitación psicomotora

Se ha asociado el uso de ISRS/ISRN con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una sensación subjetiva de intranquilidad desagradable o angustiada, y la necesidad de estar en movimiento, frecuentemente acompañadas de dificultad para sentarse o permanecer en reposo. Ocurre más frecuentemente durante las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas puede ser perjudicial aumentar la dosis.

Hiponatremia

La hiponatremia, probablemente debida a la secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD) se ha notificado raramente con el uso de ISRS, y generalmente se resuelve con la interrupción del tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes de riesgo, como los ancianos, pacientes cirróticos o pacientes que están en tratamiento concomitante con medicamentos que se sabe, causan hiponatremia.

Hemorragia

Durante el tratamiento con algunos ISRS se han notificado prolongación del tiempo de hemorragia y/o anomalías hemorrágicas como equimosis, hemorragias ginecológicas, hemorragias gastrointestinales y otras hemorragias cutáneas y de mucosas (ver sección 4.8). Se aconseja precaución en pacientes tratados con ISRS, en particular con el uso concomitante de principios activos, que se sabe afectan la función plaquetaria, u otros principios activos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia, así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos (ver sección 4.5). Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6, 4.8).

Síndrome serotoninérgico

Se aconseja precaución si se utiliza citalopram concomitantemente con medicamentos que tienen efectos serotoninérgicos, como sumatriptán u otros triptanes, linezolida, tramadol y triptófano.

En casos raros, se ha notificado síndrome serotoninérgico en pacientes que están utilizando ISRS concomitantemente con medicamentos serotoninérgicos. El desarrollo de este trastorno puede aparecer como una combinación de síntomas como agitación, temblor, mioclonía e hipertermia. El tratamiento con citalopram debe interrumpirse inmediatamente e iniciar tratamiento sintomático.

Hierba de San Juan

El uso concomitante de ISRS con preparados de plantas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede producir un aumento de la incidencia de reacciones adversas (ver sección 4.5).

Tratamiento electroconvulsivante (TEC)

Hay poca experiencia clínica en la administración conjunta de citalopram y tratamiento electroconvulsivante. Por tanto, se recomienda precaución.

Psicosis

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

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de citalopram en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), ya que no se dispone de información del uso en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

En casos de insuficiencia hepática se recomienda una reducción de la dosis (ver sección 4.2) y la monitorización estrecha de la función del hígado.

Titulación de la dosis

Al principio del tratamiento, pueden aparecer insomnio y agitación. Puede útil la titulación de la dosis.

Prolongación del intervalo QTc

Los niveles aumentados de un metabolito minoritario de citalopram (didesmetilcitalopram), teóricamente podrían prolongar el intervalo QTc en individuos susceptibles, en pacientes con sospecha de síndrome congénito de prolongación del intervalo QT, o en pacientes con hipokalemia/hipomagnesemia. El ECG de 2.500 pacientes en ensayos clínicos incluyendo 277 pacientes con enfermedades cardíacas ya existentes, no revelaron cambios clínicamente significativos.

Sin embargo, puede ser aconsejable realizar un ECG en caso de sobredosificación o enfermedades del metabolismo alterado con niveles máximos aumentados, p. ej., insuficiencia hepática.

Síntomas de retirada observados tras la interrupción del tratamiento

Los síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento son frecuentes, sobre todo si la interrupción es brusca (ver sección 4.8).

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de diversos factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la velocidad de reducción de la dosis. Tras la interrupción del tratamiento con ISRS/IRSN se han notificado: mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y sensaciones de electroschock), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos,

temblor, confusión, sudoración, dolor de cabeza, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad, y alteraciones visuales. Generalmente, estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en intensidad. Habitualmente aparecen en los primeros días tras la interrupción del tratamiento, pero se han notificado muy raramente en pacientes que olvidaron tomar una dosis de forma no intencionada. Generalmente, estos síntomas son autolimitantes y habitualmente desaparecen en 2 semanas, aunque en algunos individuos puede prolongarse (2-3 meses o más). Por tanto, cuando se interrumpe el tratamiento, se aconseja reducir la dosis de citalopram gradualmente durante varias semanas o meses, según las necesidades del paciente (ver “síntomas de retirada observados tras la interrupción del tratamiento”, sección 4.2).

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Advertencia sobre 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

Se han notificado casos de reacciones graves y algunas veces, mortales, en pacientes en tratamiento con ISRS en combinación con un inhibidor de la monoamino-oxidasa (IMAO), incluyendo el IMAO selectivo, selegilina, y el IMAO reversible (IRMA), moclobemida, y en pacientes que han interrumpido recientemente el tratamiento con un ISRS y han comenzado con un IMAO.

Algunos casos aparecieron con características parecidas al *síndrome serotoninérgico*. Los síntomas del síndrome serotoninérgico son: hipertermia, diaforesis, rigidez, mioclonia, inestabilidad autonómica con posibles variaciones rápidas de las funciones vitales, confusión, irritabilidad y agitación. Si continúan y no se actúa, la enfermedad puede ser mortal debido a rabdomiolisis, hipertermia central con insuficiencia aguda multiorgánica, delirio y coma (ver sección 4.3).

En pacientes tratados con citalopram racémico a dosis de 40 mg/día durante 11 días, la administración conjunta de una dosis única de 2 mg de pimozida produjo un aumento de la AUC y de la C_{max} de pimozida, pero no de forma general en el estudio. La administración concomitante de citalopram y pimozida originó una prolongación media del intervalo QTc de aproximadamente 10 mseg. Está contraindicada la administración conjunta de citalopram y pimozida, debido a la interacción observada, incluso con dosis muy bajas de pimozida (ver sección 4.3).

Debe tenerse precaución con el uso concomitante de otros medicamentos que *prolongan el intervalo QT* o que inducen hipokalemia/hipomagnesemia, ya que, al igual que citalopram, también prolongan el intervalo QT.

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

La administración conjunta con *medicamentos serotoninérgicos* (incluyendo sumatriptán u otros triptanes, tramadol, linezolida, oxitriptán, triptófano, y preparados de plantas conteniendo la hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) pueden producir efectos 5-HT asociados (ver sección 4.4).

Debe tenerse precaución en pacientes que están siendo tratados simultáneamente con anticoagulantes (como warfarina), medicamentos que afectan a la función de los trombocitos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ácido acetilsalicílico, dipyridamol y ticlopidina u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (p. ej., antipsicóticos atípicos, fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos) (ver sección 4.4).

La experiencia con citalopram no ha mostrado ninguna interacción clínicamente relevante con neurolépticos. Sin embargo, al igual que ocurre con otros ISRS, no debe excluirse la posibilidad de interacciones farmacodinámicas.

No se han demostrado interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas entre citalopram y alcohol. Sin embargo, no se aconseja la combinación de citalopram y alcohol.

Medicamentos que disminuyen el umbral de las convulsiones

Los ISRS pueden disminuir el umbral de las convulsiones. Se aconseja precaución cuando se utilicen concomitantemente otros medicamentos que disminuyen el umbral de las convulsiones (p. ej., antidepresivos [tricíclicos, ISRS], neurolépticos [fenotiacinas, tioxantenos y butirofenonas], mefloquina, bupropion y tramadol).

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de citalopram

Cimetidina, potente inhibidor enzimático conocido de CYP2D6, 3A4 y 1A2, originó un aumento del 40% en los niveles promedio de citalopram en el estado estacionario. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administren dosis altas de citalopram en combinación con dosis altas de cimetidina. Podría ser necesario un ajuste de dosis.

Escitalopram (el enantiómero activo de citalopram) se metaboliza principalmente por CYP2C19. CYP3A4 y CYP2D6 pueden también contribuir al metabolismo, aunque en menor medida. El metabolismo del principal metabolito S-DCT (escitalopram desmetilado) parece ser catalizado parcialmente por CYP2D6.

La administración conjunta de escitalopram con 30 mg de omeprazol una vez al día (inhibidor de CYP2C19) dio lugar a un incremento moderado (aproximadamente, 50%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram.

Por tanto, debe tenerse precaución cuando se utilice concomitantemente con inhibidores de CYP2C19 (p. ej., omeprazol, esomeprazol, fluvoxamina, fluconazol, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de escitalopram en base al control de los efectos adversos durante el tratamiento concomitante.

Efecto de citalopram en la farmacocinética de otros medicamentos

Escitalopram es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando se administre escitalopram conjuntamente con medicamentos que se metabolizan principalmente por esta enzima, y que tienen un margen terapéutico estrecho, p. ej., flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se utiliza en insuficiencia cardíaca), u otros medicamentos que actúan sobre el SNC que se metabolizan principalmente por CYP2D6, p. ej., antidepresivos como desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridazina y haloperidol. Debe garantizarse un ajuste de la dosis. La administración conjunta con metoprolol duplicó los niveles plasmáticos de metoprolol.

No hay interacción farmacocinética entre litio y citalopram. Sin embargo, se han notificado efectos serotoninérgicos intensificados cuando se administraron ISRS en combinación con litio o triptófano. Se aconseja precaución durante el uso simultáneo de citalopram con estos medicamentos. Debe continuar la monitorización rutinaria de los niveles de litio de la forma habitual.

En un estudio farmacocinético no se demostraron efectos sobre los niveles de citalopram o de imipramina, aunque aumentó el nivel de desipramina, metabolito principal de imipramina. Cuando se combina

desipramina con citalopram, se ha observado un aumento de la concentración plasmática de desipramina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de desipramina.

No se observó interacción farmacocinética entre citalopram y levomepromazina, digoxina o carbamacepina y su metabolito carbamacepina-epóxido.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad: Datos en animales han demostrado que citalopram puede afectar a la calidad del espermatozoides (ver sección 5.3). Casos notificados en humanos con otros ISRS han mostrado que el efecto sobre la calidad del espermatozoides es reversible.

No se ha observado hasta ahora impacto sobre la fertilidad humana.

Embarazo:

No existen datos adecuados del uso de citalopram en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. No debe utilizarse citalopram durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Se han descrito casos de síntomas de retirada en recién nacidos tras el uso de ISRS al final del embarazo. Se debe observar a los recién nacidos si la madre ha estado utilizando citalopram en las últimas etapas del embarazo, en especial, en el tercer trimestre. Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento durante el embarazo.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de los ISRS en el embarazo, especialmente en la etapa final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general, ocurren 1 ó 2 casos de HPPN por cada 1.000 nacimientos.

En recién nacidos pueden aparecer los síntomas que se describen a continuación tras el uso de ISRS/ISRN por la madre en las últimas etapas del embarazo: distrés respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad en la temperatura, dificultades para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipertoniá, hipotoniá, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad, letargia, llanto continuo, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden ser debidos a los efectos serotoninérgicos o a los síntomas de retirada. En la mayoría de los casos comienzan inmediatamente o en un breve espacio de tiempo (< 24 horas) tras el parto.

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

Lactancia:

Citalopram se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Deben sopesarse las ventajas de la lactancia frente a la posibilidad de aparición de efectos adversos en el niño.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Citalopram tiene una influencia baja o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Los medicamentos psicoactivos pueden reducir la capacidad para tomar decisiones y reaccionar ante emergencias. Debe informarse a los pacientes sobre estos efectos y advertirles que puede verse afectada la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos más frecuentes (náuseas, somnolencia, sequedad de boca, aumento de la sudoración), generalmente son leves y transitorios. Son más evidentes durante las primeras semanas de tratamiento y habitualmente disminuyen a medida que mejora el estado depresivo.

Los acontecimientos adversos notificados en los ensayos clínicos durante el tratamiento:

	Muy frecuente s: ≥1/10	Frecuentes: ≥ 1/100 a <1/10	Poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100	Raras: ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy raras: <1/10.000, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Taquicardia	Bradicardia		Arritmias supraventricular y ventricular	Arritmia ventricular incluida torsade de pointes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Hemorragia (p. ej., hemorragia ginecológica, hemorragia gastrointestinal, equimosis y otras formas de hemorragia cutánea o sangrado en mucosas).		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución de peso, aumento de peso				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, temblor, mareo	Migraña, parestesia	Trastornos extrapiramid ales, convulsiones			
Trastornos oculares	Acomodación anómala	Alteraciones de la visión				
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus			

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis, sinusitis	Tos			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, sequedad de boca, estreñimiento o diarrea	Dispepsia, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, aumento de la salivación				
Trastornos renales y urinarios		Trastorno en la micción, poliuria		Hiponatremia y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD), sobre todo en ancianos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Aumento de la sudoración	Erupción, picor	Fotosensibilidad		Angioedema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia		Artralgia	
Trastornos vasculares		Hipotensión postural, hipertensión				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Fatiga, bostezos, alteraciones en el gusto	Reacciones alérgicas, síncope, malestar	Se ha notificado síndrome serotoninérgico en pacientes que usan ISRS	Reacciones anafilácticas	
Trastornos hepatobiliares			Aumento de los valores de las enzimas hepáticas			

Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Fallo en la eyacuación, anorgasmia femenina, dismenorrea, impotencia			Galactorrea	Hemorragia postparto**
Trastornos psiquiátricos	Somnolencia, insomnio, agitación, nerviosismo	Alteraciones del sueño, disminución de la concentración, sueños anómalos, amnesia, ansiedad, disminución de la libido, aumento del apetito, anorexia, apatía, confusión	Euforia, aumento de la libido	Pensamientos /comportamiento o suicidas*, acatisia	Alucinaciones, manía, despersonalización, ataques de pánico (estos síntomas pueden ser debidos a la propia enfermedad)	

**Se han notificado casos de ideas suicidas y comportamiento suicida durante el tratamiento con citalopram o poco tiempo después de la interrupción del mismo (ver sección 4.4).*

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

Durante el periodo de postcomercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT así como de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes predominantemente en mujeres, pacientes que presentaban hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardíaca (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 y 5.1)

Síndrome serotoninérgico:

Se han notificado casos raros de síndrome serotoninérgico en pacientes que están utilizando ISRS. Se han notificado raramente hiponatremia y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD), predominantemente en ancianos (ver sección 4.4).

Síntomas de retirada observados tras la interrupción del tratamiento:

La interrupción de los ISRS/IRSN (sobre todo, de forma brusca) da lugar, frecuentemente, a síntomas de retirada. Se han notificado: mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y sensación de electroshock), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad, y alteraciones visuales. Generalmente, estos acontecimientos son leves a moderados y autolimitantes; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto, se aconseja que cuando no se vaya a necesitar ya el tratamiento con citalopram, se interrumpa reduciendo gradualmente la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Fracturas óseas

Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 años de edad o mayores, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

4.9. Sobredosis

Se desconoce la dosis mortal. Los pacientes han sobrevivido tras la ingestión de hasta 2 g de citalopram. La ingesta simultánea de alcohol potenciará los efectos. Posible interacción con antidepresivos tricíclicos e IMAO.

Síntomas de sobredosis

Se han notificado náuseas, vómitos, sudoración, taquicardia, letargo, coma, distonía, convulsiones, hiperventilación e hiperpirexia. Los efectos cardíacos observados incluyen ritmo nodal, prolongación del intervalo QT y ampliación del complejo QRS. También se ha notificado bradicardia prolongada con hipotensión grave y síncope. En una intoxicación grave, puede aparecer raramente “síndrome serotoninérgico”. Incluye alteración del estado mental, hiperactividad neuromuscular e inestabilidad autonómica. Puede producirse hiperpirexia y elevación de la creatin-kinasa plasmática. La rabdomiolisis es rara.

Tratamiento de la sobredosis

Debe realizarse una monitorización del ECG en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva/bradiarritmias, aquellos que estén tomando medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT, o en los que presenten alteraciones del metabolismo ej. pacientes con insuficiencia hepática. En adultos y niños que hayan tomado más de 5 mg/kg de peso corporal en una hora debe considerarse la administración oral de carbón activado. Las convulsiones deben controlarse con diazepam intravenoso si son frecuentes o prolongadas. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo e incluir el mantenimiento de una vía respiratoria libre y la monitorización cardíaca y de los signos vitales hasta alcanzar la estabilidad.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
Código ATC: N06AB04.

Citalopram es un antidepresivo con efecto inhibitorio potente y selectivo de la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Durante el tratamiento a largo plazo no aparece tolerancia al efecto inhibitorio de citalopram sobre la recaptación de 5-HT. El efecto antidepresivo está relacionado probablemente con la inhibición específica de la recaptación de serotonina en las neuronas cerebrales.

Citalopram apenas tiene efectos sobre la recaptación neuronal de noradrenalina, dopamina y ácido gamma-aminobutírico. Citalopram no muestra afinidad o es muy pequeña, por los receptores colinérgicos, histaminérgicos y varios tipos de receptores adrenérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos.

Citalopram es un derivado bicíclico de isobenzofurano, que no está relacionado químicamente con los antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos u otros antidepresivos disponibles. Los metabolitos principales de citalopram son también inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pero en menor grado. Los metabolitos no contribuyen al efecto antidepresivo global.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Características generales del principio activo

Absorción:

Citalopram se absorbe rápidamente tras su administración oral: la concentración plasmática máxima se alcanza en una media de 4 (1-7) horas. La absorción es independiente de la ingesta de alimentos. La biodisponibilidad oral es del 80%, aproximadamente.

Distribución:

El volumen de distribución aparente es de 12-17 l/kg. La unión de citalopram y de sus metabolitos a proteínas plasmáticas es inferior al 80%.

Metabolismo:

Citalopram se metaboliza a desmetilcitalopram, didesmetilcitalopram, N-óxido-citalopram y al derivado del ácido propiónico desaminado. El derivado del ácido propiónico es farmacológicamente inactivo.

Desmetilcitalopram, didesmetilcitalopram y N-óxido-citalopram son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, aunque más débiles que el medicamento inicial.

La principal enzima metabolizadora es CYP2C19. Es posible que contribuyan CYP3A4 y CYP2D6.

Eliminación:

La semivida plasmática es de 36 horas (28-42 horas), aproximadamente. Tras la administración sistémica, el aclaramiento plasmático es de 0,3-0,4 l/min, aproximadamente, y tras la administración oral, el aclaramiento plasmático es de 0,4 l/min, aproximadamente. Citalopram se elimina principalmente por vía hepática (85%), pero también parcialmente por vía renal (15%). De la cantidad de citalopram administrada, el 12-23% se elimina inalterado por la orina. El aclaramiento hepático es de 0,3 l/min, aproximadamente, y el aclaramiento renal, de 0,05-0,08 l/min.

Las concentraciones en el estado de equilibrio se alcanzan a las 1-2 semanas. Se ha demostrado una relación lineal entre el nivel plasmático en el estado de equilibrio y la dosis administrada. A la dosis de 40 mg/día, se alcanza una concentración plasmática media de 300 nmol/l. No existe una relación clara entre los niveles plasmáticos de citalopram y la respuesta terapéutica o las reacciones adversas.

Características relacionadas con los pacientes

Ancianos (>65 años)

En pacientes ancianos, debido al metabolismo reducido, se han encontrado valores más prolongados de semivida plasmática y menor aclaramiento. La exposición sistémica de escitalopram es, aproximadamente, un 50% superior en ancianos en comparación con voluntarios jóvenes sanos (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

La eliminación de citalopram es más lenta en pacientes que tienen la función hepática reducida. La semivida plasmática y las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de citalopram son aproximadamente el doble, en comparación con pacientes con función hepática normal.

Insuficiencia renal

Citalopram se elimina más lentamente en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, sin ningún efecto importante sobre la farmacocinética de citalopram. Hasta el momento no se dispone de información en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.2).

Polimorfismo

Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de escitalopram en metabolizadores lentos de CYP2C19 son el doble en comparación con metabolizadores rápidos. No se observaron cambios relevantes en la exposición de metabolizadores lentos de CYP2D6 (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios convencionales de seguridad farmacológica y de toxicidad de dosis repetidas en animales de laboratorio no se encontró ninguna evidencia de riesgo para los humanos.

En estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados en ratas, se observó fosfolipidosis en varios órganos. Se conoce este efecto reversible para varias aminas lipofílicas, y no estuvo relacionado con efectos morfológicos ni funcionales. No se sabe con claridad la relevancia clínica. Citalopram no fue genotóxico en todos los ensayos de genotoxicidad realizados *in vivo* y en la mayoría de los realizados *in vitro*.

En ratones y ratas, los estudios de carcinogenicidad realizados con citalopram administrado por vía oral mostraron un aumento de la incidencia de carcinomas en el intestino delgado de ratas, lo que se consideró posiblemente relacionado con la administración de citalopram. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

En ratas, los estudios de embriotoxicidad a dosis tóxicas altas para la madre mostraron anomalías en el esqueleto. Los efectos podrían estar relacionados posiblemente con la actividad farmacológica, o podrían ser un efecto indirecto de la toxicidad materna. Los estudios peri y postnatales han mostrado una reducción de la supervivencia de las crías durante la lactancia.

Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

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

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

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Citalopram VIR 20 mg comprimidos recubiertos con película: envases conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos en blister de PVC/aluminio. Envase clínico con 500 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

INDUSTRIA QUIMICA Y FARMACEUTICA VIR, S.A.
C/ Laguna, 66-68-70. Poligono Industrial Urtinsa II

28923 Alcorcón (Madrid) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Citalopram VIR 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 66.481

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

Noviembre de 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2020