

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Citalopram Apotex 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Citalopram Apotex 20 mg contiene citalopram hidrobromuro equivalente a 20 mg de citalopram.

Excipientes con efecto conocido:

Lactosa monohidrato. Cada comprimido contiene 75 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Citalopram Apotex 20 mg son comprimidos recubiertos con película, blancos, ovalados, biconvexos y grabados en ambas caras, en una con “20” y en la otra “APO”.

Los comprimidos se pueden dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Episodios depresivos mayores.
- Trastorno de pánico con o sin agorafobia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Depresión

Adultos:

Citalopram debe administrarse como dosis única oral de 20 mg al día.

Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse hasta un máximo de 40 mg/día.

Trastorno de angustia:

Adultos

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

Es posible que se requieran hasta tres meses de tratamiento para alcanzar una respuesta terapéutica completa, y podría ser necesario continuar el tratamiento durante varios meses más. La documentación relativa a estudios de eficacia clínica que excedan de 6 meses es limitada.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad):

La dosis en los en los pacientes de edad avanzada debe disminuirse a la mitad de la dosis diaria recomendada, por ejemplo 10-20 mg/día. La dosis máxima recomendada para esta población es de 20 mg/día.

Insuficiencia renal:

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se recomienda una dosis inicial de 10 mg al día durante las dos primeras semanas de tratamiento. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse hasta un máximo de 20 mg al día. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda precaución y un ajuste adicional de la dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Citalopram Apotex no debe prescribirse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.4).

Reacciones de retirada observadas durante la suspensión del tratamiento:

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

Metabolizadores lentos por CYP2C19:

En pacientes que presentan metabolismo lento por CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 10 mg/día durante las dos primeras semanas. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse hasta un máximo de 20 mg al día (ver sección 5.2).

Forma de administración

Citalopram Apotex debe administrarse en una sola toma diaria por vía oral, bien por la mañana o por la noche. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos, pero siempre con líquido.

Una vez iniciado el tratamiento, no cabe esperar un efecto antidepresivo durante las dos primeras semanas. El tratamiento se debe continuar hasta que el paciente deje de padecer los síntomas durante 4-6 meses. La retirada de Citalopram Apotex debe realizarse lentamente; se aconseja que la dosis se reduzca gradualmente durante un período de 1-2 semanas.

4.3. Contraindicaciones

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

IMAOs (inhibidores de la Monoamino oxidasa)

Algunos casos presentaron características semejantes al síndrome serotoninérgico. Citalopram Apotex no debe administrarse a pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), incluyendo selegilina a una dosis diaria superior a 10 mg/día...

Citalopram Apotex no debe administrarse durante un plazo de catorce días después de la discontinuación de un IMAOs irreversible (inhibidores irreversibles de MAO-A), o durante el periodo indicado en la información del producto después de la discontinuación de un IMAOs reversible .

No deben introducirse IMAOs durante siete días después de la discontinuación de citalopram (ver sección 4.5).

Citalopram Apotex está contraindicado en combinación con linezolid a menos que se disponga de medios para la observación y monitorización de la presión arterial (ver sección 4.5).

Citalopram esta contraindicado en pacientes con prolongación del intervalo QT conocida o el síndrome congénito de QT largo.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tratamiento de pacientes de edad avanzada y pacientes con la función renal y hepática reducida, ver sección 4.2.

Población pediátrica

Los antidepresivos no deben utilizarse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos que en los tratados con placebo. En caso de que, en base a las pruebas médicas, se adoptase la decisión de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente al paciente, debido a la posible aparición de síntomas de ideación suicida.

Además, se carece de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Ansiedad paradójica

Algunos pacientes con trastorno de pánico pueden experimentar síntomas de ansiedad con mayor intensidad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica normalmente desaparece en las dos semanas siguientes al inicio del tratamiento. Se puede aconsejar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto paradójico ansiogénico (ver sección 4.2).

Hiponatremia

Hiponatremia, probablemente debida a una secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), ha sido reportado como una reacción adversa rara con el uso de los ISRS y generalmente reversible al suspender el tratamiento. Pacientes ancianas parecen tener un riesgo particularmente alto.

Suicidio/ideación suicida o empeoramiento de los síntomas clínicos

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio (acontecimientos 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 de tratamiento, o incluso más, los pacientes deben ser vigilados cuidadosamente hasta que se produzca la mejoría. Además, según la experiencia clínica, el riesgo de suicidio se puede incrementar durante los primeros estadios de la recuperación.

Otras situaciones psiquiátricas en las que puede prescribirse citalopram también pueden estar asociadas con un riesgo de los acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas situaciones pueden acompañar al trastorno depresivo mayor. En estos pacientes, deben tomarse las mismas precauciones que las descritas para los pacientes con depresión mayor.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida y aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previo al inicio del tratamiento tienen mayor riesgo de ideación suicida o intento de suicidio durante el mismo, por lo que debe llevarse a cabo un seguimiento cuidadoso de los mismos. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos puso de manifiesto un riesgo mayor de comportamiento suicida en pacientes menores de 25 años tratados con antidepresivos frente a los tratados con placebo.

Por lo tanto, se debe supervisar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento, en particular a aquéllos de alto riesgo especialmente en los estadios tempranos del tratamiento y tras cambio en la dosis.

Es preciso alertar a los pacientes y a sus cuidadores sobre la necesidad de estar atentos a la aparición de comportamientos suicidas y se les debe prestar atención médica inmediata en el caso de que se presenten estos síntomas.

Acatisia/agitación psicomotora

El uso de inhibidores selectivos y no selectivos de la recaptación de serotonina se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por intranquilidad y necesidad de estar en movimiento, frecuentemente acompañadas de dificultad para permanecer sentados o en reposo. Su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes en los que aparece esta sintomatología, puede ser perjudicial aumentar la dosis.

Manía:

En los pacientes con enfermedad maníaco-depresiva puede ocurrir un cambio hacia la fase maníaca. Citalopram Apotex debe ser retirado si el paciente sufre crisis maníacas.

Convulsiones

Las convulsiones son un riesgo potencial de los medicamentos antidepresivos. Citalopram Apotex se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones. Citalopram Apotex debe evitarse en pacientes con epilepsia inestable y los pacientes con epilepsia controlada deben ser cuidadosamente supervisados. Citalopram Apotex debe interrumpirse si se produce un aumento en la frecuencia de las convulsiones.

Diabetes

En pacientes con diabetes el tratamiento con ISRSs puede alterar el control glucémico. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina y/o de hipoglucemiantes orales.

Síndrome serotoninérgico:

En raras ocasiones se han presentado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes tratados con ISRSs. Una combinación de síntomas tales como agitación, temblores, mioclonías e hipertermia puede indicar el desarrollo de esta condición. El tratamiento con Citalopram Apotex debe interrumpirse inmediatamente e iniciarse el tratamiento sintomático

Medicamentos serotoninérgicos:

Citalopram Apotex no se debe administrar de manera concomitante con medicamentos que puedan producir efectos serotoninérgicos, tales como sumatriptán u otros triptanes, tramadol, oxitriptan y triptófano.

Hemorragia:

Se han descrito casos de prolongación del tiempo de sangrado y/o anomalías hemorrágicas, como equimosis, hemorragias ginecológicas, hemorragias 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 y 4.8). Se recomienda precaución en pacientes que toman ISRS, particularmente con el uso concomitante de los 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 de la coagulación (ver sección 4.5).

Terapia electroconvulsiva (TEC)

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

*Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)*

La frecuencia de algunos efectos no deseados puede verse incrementada debido al uso concomitante de citalopram y medicamentos a base de plantas que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Así pues, citalopram no debe administrarse de manera concomitante con preparados que contengan la Hierba de San Juan (ver sección 4.5).

Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento

Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca (ver apartado 4.8). En un ensayo clínico de prevención de la recaída con citalopram, las reacciones adversas observadas tras la retirada del tratamiento afectaron al 40% de los pacientes, frente al 20% observado en el grupo que continuó el tratamiento con citalopram.

El riesgo de síntomas de retirada depende de diversos factores incluyendo la duración del tratamiento, la dosis utilizada y la tasa de reducción de la dosis. Tras la retirada de los ISRSs/INSRs, se ha informado de síntomas de retirada tales como mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y sensación de descarga eléctrica), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de suspensión del tratamiento; sin embargo, en raras ocasiones se han comunicado casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis inadvertidamente. 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 lo tanto, es importante tener en cuenta que cuando se suspende el tratamiento con Citalopram Apotex se debe reducir gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o incluso meses, de acuerdo con las necesidades de cada paciente (ver " Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento, sección 4.2).

Psicosis

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

Prolongación del intervalo QT

Citalopram produce una prolongación del intervalo QT dosis-dependiente. Los casos de prolongación del QT y arritmias ventriculares como torsade de pointes han sido comunicadas durante el periodo post-comercialización, predominantemente en pacientes del sexo femenino, con hipocaliemia, con antecedentes de prolongación del intervalo QT u otras enfermedades cardíacas (ver sección 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 y 5.1).

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

Alteraciones electrolíticas como hipopotasemia e hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deberían ser corregidas antes del tratamiento con citalopram se ha iniciado.

Si los pacientes con enfermedad cardíaca estable son tratados, debe considerarse una revisión de ECG antes de iniciar el tratamiento.

Si aparecen signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con Citalopram, el tratamiento debe ser retirado y debe realizarse un ECG.

Glaucoma de ángulo cerrado

Los ISRSs incluyendo citalopram pueden tener un efecto sobre el tamaño de la pupila que resulta en midriasis. Este efecto midriático tiene el potencial de reducir el ángulo del ojo lo que resulta en un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes predispuestos. Citalopram, por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o historial de glaucoma.

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 observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas:

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

Combinaciones contraindicadas

Inhibidores de MAO

La administración simultánea de inhibidores de MAO con citalopram puede dar lugar a efectos adversos de carácter grave, incluyendo síndrome serotoninérgico (ver sección 4.3).

Se ha informado de casos de reacciones adversas graves o incluso fatales en pacientes en tratamiento con ISRS combinados con IMAO, incluyendo el IMAO selectivo selegilina y los IMAO reversibles linezolida o moclobemida, así como en pacientes a los que se había retirado recientemente el ISRS y comenzaron un tratamiento con IMAO.

Se han dado también algunos casos similares al síndrome serotoninérgico. Los síntomas que se generan cuando un principio activo interacciona con un IMAO incluyen: agitación, temblor, mioclonía e hipertermia.

Prolongación del intervalo QT

Los estudios de farmacocinética y farmacodinámica entre citalopram y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT no se han realizado. Un efecto aditivo de citalopram y estos medicamentos no se pueden descartar. Por lo tanto, la administración de citalopram con medicamentos que prolongan el intervalo QT, como los antiarrítmicos de clase IA y III, antipsicóticos (por ejemplo los derivados de la fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, ciertos agentes antimicrobianos (por ejemplo, esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, halofantrina tratamiento especial anti-palúdico), ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastina), están contraindicados.

Pimozida

La administración conjunta de una dosis única de 2 mg de pimozida a sujetos tratados con 40 mg/día de citalopram racémico durante 11 días causó un aumento de AUC y C_{max} de pimozida, aunque no de manera consistente en todo el estudio. La administración conjunta de pimozida y citalopram resultó en un incremento medio en el intervalo QTc de aproximadamente 10 mseg. Debido a la interacción observada con una dosis baja de pimozida, la administración concomitante de citalopram y pimozida está contraindicada.

Asociaciones que requieren precauciones de uso

Selegilina (inhibidor selectivo de la MAO B)

Un estudio de interacción farmacocinético / farmacodinámico realizado con la administración concomitante de citalopram (20 mg al día) y selegilina (10 mg al día) (inhibidor selectivo de la MAO B) no demostró interacciones clínicamente relevantes. El uso concomitante de citalopram y selegilina (en dosis superiores a 10 mg diarios) está contraindicado (ver sección 4.3).

Medicamentos serotoninérgicos

Litio y triptófano

No se observaron interacciones farmacodinámicas en los estudios clínicos en los que citalopram se ha administrado de forma concomitante con litio. Sin embargo, se han comunicado casos de mayores efectos cuando se utilizan ISRS conjuntamente con litio o triptófano, por lo que el uso concomitante de citalopram con estos medicamentos debe realizarse con precaución. La monitorización rutinaria de los niveles de litio debe continuar como de costumbre.

La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (p.ej., tramadol, sumatriptán) puede conducir a una mejora de los efectos asociados a la 5 HT.

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

Hierba de San Juan

Interacciones dinámicas entre los ISRS y los preparados a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden ocurrir, resultando en un aumento de las reacciones adversas (ver sección 4.4). Las interacciones farmacocinéticas no han sido investigadas.

Hemorragia

Se recomienda precaución en pacientes que están siendo tratados simultáneamente con anticoagulantes, medicamentos que afectan la función de los trombocitos, tales como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico, dipiridamol, ticlopidina y otros medicamentos (por ejemplo, antipsicóticos atípicos) que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

Terapia electroconvulsiva (TEC)

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

Alcohol

No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre citalopram y alcohol. No obstante, no es aconsejable la combinación de citalopram y alcohol.

Medicamentos que inducen hipopotasemia/hipomagnesemia

Se debe tener precaución en el uso concomitante de medicamentos inductores de hipopotasemia/hipomagnesemia ya que estas condiciones aumentan el riesgo de arritmias malignas (ver sección 4.4).

Medicamentos que disminuyen el umbral de convulsión

Los ISRSs pueden disminuir el umbral de convulsión. Se debe tener precaución con el uso concomitante de otros medicamentos capaces de disminuir el umbral de convulsión (por ejemplo, antidepresivos [tricíclicos, ISRSs], neurolépticos [butirofenonas, tioxantenos], mefloquina, bupropiona y tramadol).

Interacciones farmacocinéticas

La biotransformación de citalopram a desmetil-citalopram está mediada por el CYP2C19 (aprox. 38%), CYP3A4 (aprox. 31%) y CYP2D6 (aprox. 31%), isoenzimas del sistema citocromo P450. El hecho de que citalopram sea metabolizado por más de un CYP significa que la inhibición de su biotransformación es menos probable, ya que la inhibición de una enzima puede ser compensada por otra. Por tanto, la coadministración de citalopram con otros medicamentos en la práctica clínica tiene muy poca probabilidad de producir interacciones farmacocinéticas.

Alimentos

La absorción y otras propiedades farmacocinéticas de citalopram no se ha comunicado que se vean afectadas por los alimentos.

Influencia de otros medicamentos sobre la farmacocinética de citalopram

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

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

Cimetidina

La cimetidina, un conocido inhibidor enzimático, causó un ligero aumento en los niveles medios de citalopram en estado estacionario. Se debe tener precaución cuando se administra por lo tanto citalopram en combinación con cimetidina. La administración conjunta de escitalopram (el enantiómero activo de citalopram) con omeprazol 30 mg una vez al día (un inhibidor de CYP2C19) dio lugar a un aumento moderado (aproximadamente 50%) en las concentraciones plasmáticas de escitalopram. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 (p. ej. omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. El ajuste de dosis puede estar justificado.

Metoprolol

Se recomienda precaución cuando citalopram se administra conjuntamente con medicamentos que son metabolizados principalmente por esta enzima, y que tienen un índice terapéutico estrecho, por ejemplo, flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se utiliza en insuficiencia cardíaca), o con algunos medicamentos que actúan sobre el SNC y que son metabolizados principalmente por la enzima CYP2D6, por ejemplo, antidepresivos como desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridazina y haloperidol. En estos casos puede estar indicado un ajuste de la dosis. La administración conjunta con metoprolol dio como resultado un aumento de dos veces en los niveles plasmáticos de metoprolol, pero no fue un aumento estadísticamente significativo el efecto de metoprolol sobre la presión arterial y el ritmo cardíaco.

Efectos de citalopram sobre otros medicamentos

Un estudio farmacocinético/farmacodinámico de interacción con administración conjunta de citalopram y metoprolol (sustrato de CYP2D6) puso de manifiesto un aumento de las concentraciones de metoprolol al doble, pero no un aumento estadísticamente significativo del efecto de metoprolol sobre la presión arterial y el ritmo cardíaco en voluntarios sanos.

Citalopram y desmetil-citalopram son inhibidores poco significativos de CYP2C9, CYP2E1 y CYP3A4, y sólo inhiben débilmente CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, en comparación con otros ISRS establecidos como inhibidores significativos.

Levomepromazina, digoxina, carbamazepina

O no se observó ningún cambio, o se observaron cambios muy pequeños sin importancia clínica, al administrar citalopram con sustratos de CYP1A2 (clozapina y teofilina), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (imipramina y mefenitoína), CYP2D6 (esparteína, imipramina, amitriptilina, risperidona) y CYP3A4 (warfarina, carbamazepina (y su metabolito carbamazepina epóxido) y triazolam).

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

Desipramina, imipramina

En un estudio farmacocinético no se demostró ningún efecto en los niveles de citalopram y sertralina, aunque el nivel de desipramina, metabolito principal de imipramina, aumentó. 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos publicados sobre mujeres embarazadas (más de 2.500 exposiciones) indican que no hay malformaciones fetales/toxicidad neonatal. Citalopram Apotex no debe utilizarse durante el embarazo a menos que fuera claramente necesario y sólo después de una cuidadosa consideración del riesgo/beneficio.

Los recién nacidos deben mantenerse en observación si se continua con el uso de citalopram durante las últimas fases del embarazo, particularmente durante el tercer trimestre. Es preciso evitar la interrupción brusca del tratamiento con citalopram durante el embarazo.

Los síntomas que se citan a continuación pueden presentarse en recién nacidos tras el uso materno de ISRS/INSRS en los últimos estadios del embarazo: distrés respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura corporal, dificultad para ingerir alimentos, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad, letargia, llanto continuado, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden deberse bien a efectos serotoninérgicos o bien a síntomas de la suspensión. En la mayoría de los casos, las complicaciones aparecen inmediatamente o de forma temprana (antes de 24 horas) después del nacimiento.

Los datos epidemiológicos han sugerido que el uso de los ISRS durante el embarazo, especialmente al final del mismo, puede aumentar el riesgo de la hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (PPHN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general se producen de 1 a 2 casos de hipertensión pulmonar persistente por cada 1.000 embarazos. Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/IRSN en el mes previo al parto (ver secciones 4.4, 4.8).

Lactancia

Citalopram se excreta en la leche materna. Se estima que el lactante recibirá aproximadamente un 5% de la dosis diaria materna en relación al peso (en mg/kg). En los lactantes, o no se han observado, o sólo se han observado efectos adversos menores. Sin embargo, la información existente es insuficiente para la evaluación del riesgo para el niño. Se recomienda precaución.

Fertilidad

Los datos en animales han demostrado que citalopram puede afectar a la calidad de los espermatozoides (ver sección 5.3). Los informes de casos en humanos con algunos inhibidores selectivos de la recaptación

de serotonina han demostrado que el efecto en la calidad del espermatozoides es reversible. Hasta ahora no se ha observado un efecto en la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de citalopram sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

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

Los medicamentos psicoactivos pueden disminuir la habilidad para tomar decisiones o reaccionar ante una emergencia. Se debe informar a los pacientes de estos efectos y prevenirles de que la capacidad para conducir y utilizar maquinas puede verse afectada.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento con citalopram son generalmente de intensidad leve y transitoria. Son más frecuentes durante la primera o segunda semana de tratamiento y se suelen atenuar posteriormente.

Las reacciones adversas se presentan agrupadas en niveles de acuerdo al sistema MedDRA.

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

La tabla muestra el porcentaje de reacciones adversas relacionadas con los ISRS y/o citalopram obtenidos tanto en $\geq 1\%$ de pacientes en ensayos clínicos controlados con placebo, doble ciego o en el período post-comercialización. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1.000$), muy raras ($\leq 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Desconocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Desconocida	Secreción inadecuada de hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Disminución del apetito, pérdida de peso
	Poco frecuentes	Aumento del apetito, ganancia de peso
	Raras	Hiponatremia
	Desconocida	Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Agitación, disminución de la libido, ansiedad, nerviosismo, estado de confusión, orgasmo anormal (mujeres), sueños anormales
	Poco frecuentes	Agresión, despersonalización, alucinaciones, manía
	Desconocida	Ataque de pánico, bruxismo, inquietud, ideación suicida, comportamiento suicida ¹

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
--------------------------------------	------------	---------------------

Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia, insomnio, dolor de cabeza
	Frecuentes	Temblor, parestesia, mareo, alteración en la atención
	Poco frecuentes	Síncope
	Raras	Convulsiones fuertes, disquinesia, alteración del gusto
	Desconocida	Convulsiones, síndrome serotoninérgico, trastornos extrapiramidales, acatisia, trastornos del movimiento
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Midriasis
	Desconocida	Alteraciones visuales
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Bradicardia, taquicardia
	Desconocida	Electrocardiograma con prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular incluido torsade de pointes.
Trastornos vasculares	Raras	Hemorragia
	Desconocida	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Bostezos
	Desconocida	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Boca seca, náuseas
	Frecuentes	Vómitos, diarrea, estreñimiento
	Desconocida	Hemorragia gastrointestinal (incluida hemorragia rectal)
Trastornos hepatobiliares	Raras	Hepatitis
	Desconocida	Pruebas de función hepática anormales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Aumento de la sudoración
	Frecuentes	Prurito
	Raras	Urticaria, alopecia, erupción cutánea, púrpura, fotosensibilidad
	Desconocida	Equimosis, angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Retención de orina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Impotencia, trastorno de la eyaculación, fallo en la eyaculación
	Poco frecuentes	Mujeres: Menorragia
	Desconocida	Mujeres: Metrorragia, hemorragia posparto* Hombres: Priapismo, galactorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
	Poco frecuentes	Edema
	Raras	Pirexia

¹Se han notificado casos de ideación suicida y comportamiento suicida durante el tratamiento con citalopram o inmediatamente después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

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

Fracturas de huesos

Los estudios epidemiológicos, principalmente realizados en pacientes de 50 años de edad o más, indican un mayor riesgo de fracturas óseas en los pacientes que recibieron ISRS y antidepresivos tricíclicos. El principal mecanismo de este riesgo es desconocido.

Prolongación del intervalo QT

¹Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes durante el periodo de post-comercialización, principalmente en pacientes del género femenino, con hipopotasemia o con prolongación QT preexistente u otras enfermedades cardíacas (ver sección 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 y 5.1)

Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento con ISRS

La suspensión del tratamiento con citalopram (en particular, cuando es brusca), normalmente da lugar a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas han sido 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 alteraciones visuales. Normalmente estos síntomas son leves o moderados y autolimitados, aunque en algunos pacientes pueden ser graves y/o su duración se puede prolongar. Por tanto es importante tener en cuenta que cuando el tratamiento con citalopram ya no sea necesario, debe reducirse gradualmente la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Toxicidad

Los datos clínicos relativos a sobredosis de citalopram son limitados y en muchos casos implican sobredosis conjunta con otras drogas o alcohol. Se han notificado casos fatales de sobredosis por citalopram con citalopram solo, sin embargo, la mayoría de los casos mortales implicaban sobredosis con medicaciones concomitantes.

Síntomas

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

Manejo

No existe un antídoto específico para citalopram. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Se debe considerar el tratamiento con carbón activo, un laxante de acción osmótica (como sulfato de sodio) y el lavado gástrico. Si el paciente está inconsciente, es preciso intubarlo. Debe realizarse un control continuo del ECG y las constantes vitales.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
Código ATC: N06AB04.

Durante el tratamiento a largo plazo con citalopram no aparece tolerancia al efecto inhibitor de la recaptación en 5-HT.

El efecto antidepresivo está probablemente ligado a la recaptación específica de serotonina en las neuronas.

Citalopram está prácticamente desprovisto de efecto sobre la recaptación neuronal de noradrenalina, dopamina y ácido gamma aminobutírico (GABA). Citalopram no tiene prácticamente ninguna afinidad, o ésta es muy reducida, por los receptores colinérgicos, histaminérgicos y diversos receptores adrenérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos.

Citalopram es un derivado bicíclico del isobenzofurano que no está relacionado químicamente con los antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos ni con otras clases de antidepresivos disponibles. Los principales metabolitos de citalopram también son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pero en menor grado. No se ha descrito que los metabolitos puedan contribuir al efecto general antidepresivo.

En un estudio doble ciego, controlado con placebo en el ECG en sujetos sano, el cambio desde la basal en el intervalo QTc (corrección de Fridericia) fue de 7.5 (IC 90% 5.9-9.1) ms en los 20 mg/día y 16.7 (IC 90% 15.0 a 18.4) ms a 60 mg/día (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 y 4.9).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Citalopram se absorbe rápidamente tras la administración oral; como promedio, la concentración plasmática máxima se alcanza después de 4 horas (1-7 horas). La absorción es independiente de la ingestión de alimentos. La biodisponibilidad por vía oral es del orden de un 80%.

Distribución

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

Bio-transformación:

Citalopram se metaboliza a desmetilcitalopram, didesmetilcitalopram, *N*-óxido de citalopram y el derivado desaminado del ácido propiónico, farmacológicamente inactivo. Tanto desmetilcitalopram, como didesmetilcitalopram y *N*-óxido de citalopram son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, aunque menos potentes que la molécula original.

La principal enzima metabolizante es CYP2C19. También podrían contribuir en menor grado CYP3A4 y CYP2D6.

Eliminación

La semivida plasmática es de aproximadamente 1,5 días. El aclaramiento plasmático tras la administración sistémica es aproximadamente 0,3-0,4 l/min y tras la administración oral aproximadamente 0,4 l/min.

Citalopram se elimina principalmente por vía hepática (85%), pero también parcialmente (el 15% restante) por vía renal. De la cantidad de citalopram administrada, el 12-23% se elimina en forma inalterada por vía urinaria. El aclaramiento hepático es de aproximadamente 0,3 l/min y el aclaramiento renal de 0,05-0,08 l/min.

Las concentraciones en el estado de equilibrio se alcanzan al cabo de 1-2 semanas. Se ha demostrado que existe una relación lineal entre el nivel plasmático en el estado de equilibrio y la dosis administrada. Con una dosis de 40 mg/día, se alcanza una concentración plasmática de aproximadamente 300 nmol/l. No existe una relación clara entre los niveles plasmáticos de citalopram y respuesta terapéutica o efectos adversos.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (>65 años):

Se ha demostrado que en pacientes de edad avanzada la semivida es más prolongada y los valores de aclaramiento se reducen, debido al metabolismo más lento en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

Citalopram se elimina más lentamente en pacientes con insuficiencia hepática. La semivida plasmática es aproximadamente el doble y la concentración plasmática en el estado de equilibrio para una determinada dosis dos veces más alta que la concentración plasmática alcanzada en pacientes con una función hepática normal.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, se ha observado una semivida mayor y un pequeño incremento de la exposición a citalopram. Citalopram se elimina más lentamente, sin que ello comporte una modificación importante de sus parámetros farmacocinéticos.

Polimorfismo:

Se ha observado que los metabolizadores lentos por CYP2C19 presentan concentraciones plasmáticas de escitalopram dos veces superiores a las que presentan los metabolizadores rápidos. No se han observado alteraciones significativas de la exposición en metabolizadores lentos por CYP2D6 (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los resultados preclínicos, basados en estudios convencionales de seguridad, farmacología, genotoxicidad y potencial carcinogénico, no revelaron ningún riesgo especial para los seres humanos. Se ha observado fosfolipidosis en diversos órganos tras la administración de dosis múltiples en ratas; este efecto se revierte al interrumpir el tratamiento. En experimentos con animales, la acumulación de fosfolípidos es un fenómeno frecuente en estudios a largo plazo con numerosas sustancias anfólicas catiónicas. La relevancia clínica de estos hallazgos no está clara.

Los estudios toxicológicos de reproducción en ratas mostraron anomalías en el esqueleto de la descendencia pero sin aumento de la incidencia de malformaciones. Los efectos podrían estar relacionados con la actividad farmacológica o bien ser resultado de la toxicidad materna. En estudios perinatales y post-natales se observó una reducción de los índices de supervivencia de la descendencia durante el período de lactancia. No se conoce el riesgo potencial en humanos.

Los datos en animales han demostrado que citalopram induce una reducción del índice de fertilidad y el índice de embarazo, reducción del número en implantación y esperma anormal en exposiciones muy por encima de la exposición humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Estearato de magnesio
Croscarmelosa de sodio

Recubrimiento:

Hidroxietilcelulosa
Macrogol
Dióxido de titanio (E-171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases blíster de PVC/PVDC/aluminio conteniendo 4, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112 o 120 comprimidos. El blister está compuesto por una cara de color plateado y otra transparente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2,
2333 CN Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70250

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

12/11/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021