

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CITALOPRAM ALMUS 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CITALOPRAM ALMUS 20 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto contiene 24,99 mg de citalopram hidrobromuro equivalentes a 20 mg de citalopram.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

CITALOPRAM ALMUS 20 mg: comprimidos blancos recubiertos con película, redondos, biconvexos, con ranuras en ambas caras y ranuras laterales de 8 mm.

Los comprimidos pueden dividirse en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de episodios depresivos en fase inicial y como mantenimiento frente a recaídas/recurrencias potenciales.
- Trastorno de pánico con o sin agorafobia.

4.2. Posología y forma de administración

Depresión

Adultos:

Debe administrarse una dosis oral única de citalopram de 20 mg al día.

La dosis puede aumentarse posteriormente según la respuesta individual, hasta un máximo de 40 mg al día.

Tras comenzar el tratamiento, no debe esperarse un efecto antidepresivo durante al menos dos semanas. El tratamiento deberá continuarse hasta que el paciente esté libre de síntomas durante 4-6 meses.

Trastorno de pánico

Adultos:

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

Los primeros efectos terapéuticos aparecen, por lo general, tras 2-4 semanas. El desarrollo de una respuesta terapéutica completa puede llevar hasta 3 meses. Puede ser necesario continuar el tratamiento durante varios meses. La información de estudios de eficacia clínica más allá de 6 meses es insuficiente.

Pacientes ancianos (>65 años de edad)

En pacientes ancianos la dosis debe disminuirse hasta la mitad de la dosis recomendada, por ej. 10-20 mg al día. La dosis máxima recomendada para ancianos es de 20 mg al día.

Insuficiencia hepática:

Se recomienda una dosis inicial de 10 mg al día durante las 2 primeras semanas de tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, esta dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día.

Se recomienda precaución y cuidado extremo en la valoración de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Metabolizadores lentos de la CYP2C19

En pacientes que se conoce que son metabolizadores lentos con respecto a la CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 10 mg al día durante las dos primeras semanas de tratamiento. Dependiendo de la respuesta individual el paciente, la dosis podrá aumentarse posteriormente a 20 mg al día (ver sección 5.2).

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad:

Citalopram no debe administrarse en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal:

No es necesario realizar ajuste de la dosis si el paciente tiene insuficiencia renal leve a moderada.

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

Síntomas de retirada observados a la interrupción del tratamiento:

Deberá evitarse la interrupción brusca. Cuando se interrumpa el tratamiento con citalopram, la dosis debe reducirse de forma gradual durante un periodo de al menos una a dos semanas, a fin de reducir el riesgo 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.

Deberán prescribirse las dosis adecuadas para cada régimen de dosificación.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a citalopram o a cualquiera de los excipientes (ver sección 6.1).
- IMAOs (inhibidores de la monoamino oxidasa)
Algunos casos presentaron características semejantes al síndrome serotoninérgico.
- Citalopram no debe administrarse a pacientes que reciban inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) incluyendo selegilina a dosis diarias que superen los 10 mg/día.
- Citalopram no debe administrarse durante los 14 días siguientes a la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible o durante el tiempo especificado tras interrumpir el tratamiento con un IMAO reversible (monoamino oxidasa reversible tipo A, RIMA) tal y como se establezca en la información de prescripción del RIMA. Los IMAOs no deben introducirse durante los siete días siguientes a la interrupción del tratamiento con citalopram (ver sección 4.5).
- Citalopram está contraindicado en combinación con linezolid salvo que se pueda garantizar una minuciosa observación y monitorización de la presión arterial (ver sección 4.5).
- Citalopram está contraindicado en pacientes con antecedentes de intervalo QT prolongado o síndrome de intervalo QT prolongado congénito
- Citalopram está contraindicado cuando se administra con medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tratamiento de pacientes ancianos y pacientes con funciones renal o hepática reducidas, ver sección 4.2.

Citalopram debe prescribirse en la dosis mínima eficaz a fin de minimizar el riesgo de sobredosis.

Las siguientes advertencias y precauciones de empleo se refieren a la clase terapéutica de los IRSS (inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina).

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

Los antidepresivos no deben utilizarse en 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 con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas clínicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Ansiedad paradójica

Algunos pacientes con trastorno de angustia pueden presentar una intensificación de su sintomatología al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica desaparece por lo general, tras las 2 primeras semanas desde el inicio del tratamiento. Se recomienda una dosis inicial baja a fin de reducir la posibilidad de efecto ansiogénico paradójico (ver sección 4.2.).

Hiponatremia

En casos raros se ha descrito hiponatremia, probablemente debida a una secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD) con el uso de ISRSs que generalmente es reversible al interrumpir el tratamiento. Parece ser que las mujeres de edad avanzada presentan un riesgo particularmente elevado.

Deberá tenerse precaución en pacientes de riesgo, como ancianos y cirróticos, o pacientes que estén siendo tratados de forma concomitante con medicamentos de los que se conozca que producen hiponatremia.

Suicidio/ideación suicida

La depresión se asocia con un riesgo aumentado de ideación suicida, autoagresión y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que dicha mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben de ser estrechamente vigilados hasta que aparezca dicha mejoría.

Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Citalopram también se prescribe en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden ir asociados a un mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden mostrar comorbilidad con trastorno depresivo mayor. Por tanto, deben tomarse las mismas precauciones que las descritas para los pacientes con depresión mayor al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con suicidio y aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previo al inicio del tratamiento se sabe que tienen un mayor riesgo de ideación suicida o intento de suicidio durante el mismo, por lo que deben ser cuidadosamente vigilados

durante el tratamiento. Un meta-análisis de los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos con trastorno psiquiátricos tratados con antidepresivos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida en el grupo de antidepresivo, en comparación con el de placebo en los pacientes menores de 25 años.

Al tratamiento con estos fármacos le debe acompañar una supervisión de los pacientes, en particular de aquellos de alto riesgo y especialmente al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar si hubiese un empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y se les debe de prestar atención médica inmediata en el caso de que presenten estos síntomas.

Acatisia/agitación psicomotora

El uso de ISRSs/INRSs se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por agitación desagradable o molesta y necesidad de estar en movimiento, frecuentemente acompañadas de dificultad para sentarse o permanecer 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 pacientes con enfermedad maniaco-depresiva, puede ocurrir un cambio hacia la fase de manía. Los IRSSs deben interrumpirse en los pacientes que entren en fase maníaca.

Convulsiones

Las convulsiones son un riesgo potencial de los fármacos antidepresivos. Citalopram debe interrumpirse si el paciente desarrolla crisis epilépticas. Debe evitarse el uso de Citalopram en pacientes con epilepsia inestable y monitorizarse cuidadosamente el uso en pacientes con epilepsia controlada. Deberá discontinuarse el Citalopram si se observa un aumento de la frecuencia de crisis.

Diabetes

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

Síndrome serotoninérgico

En casos raros, se ha descrito síndrome serotoninérgico en pacientes que recibían ISRSs. Una combinación de síntomas tales como agitación, temblores, mioclonia e hipertermia puede ser indicativa del desarrollo de esta condición. En estos casos, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con citalopram e iniciarse tratamiento sintomático.

Medicamentos serotoninérgicos

No debe utilizarse citalopram de forma concomitante con medicamentos que tengan efectos serotoninérgicos tales como sumatriptán u otros triptanos, tramadol, oxitriptano y triptófano.

Hemorragia

Se han descrito algunos casos de prolongación del tiempo de hemorragia y/o alteraciones hemorrágicas tales como equimosis, hemorragias ginecológicas, gastrointestinales y otras hemorragias cutáneas o mucosas durante el tratamiento con algunos ISRSs (ver sección 4.8). Debe tenerse precaución en pacientes

que estén tomando ISRSs, especialmente en los casos de uso concomitante con sustancias activas que afecten a la función plaquetaria o que puedan incrementar el riesgo de hemorragia, así como en pacientes que presenten antecedentes de trastornos hemorrágicos (ver sección 4.5).

Terapia electroconvulsiva (TEC)

Existe experiencia clínica limitada sobre la administración conjunta de ISRSs y terapia electroconvulsiva, por lo que se recomienda tener precaución en estos casos.

Hierba de San Juan

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

Síntomas de retirada observados tras interrumpir el tratamiento con ISRSs

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). 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 reacciones de retirada depende de varios factores entre los que se encuentran la duración del tratamiento, la dosis utilizada y el ritmo de la reducción de dosis. Los síntomas de retirada comunicados con mayor frecuencia tras la interrupción del tratamiento con ISRSs/INRSs fueron: mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y sensaciones de shock eléctrico), 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 en intensidad. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento; sin embargo en raras ocasiones se han comunicado casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Normalmente estos síntomas son autolimitados y 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 citalopram debe reducirse gradualmente en su dosis durante un periodo de varias semanas o meses, según las necesidades de cada paciente (ver "Síntomas de retirada observados durante la retirada" sección 4.2).

Psicosis

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

Prolongación del intervalo QTc

Se ha descubierto que Citalopram provoca la prolongación del intervalo QT de forma dosis dependiente. Durante el periodo postcomercialización se han notificados casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo *Torsade de pointes*, principalmente en pacientes de género femenino, con hipopotasemia o con prolongación QT preexistente u otras alteraciones cardiacas (ver secciones 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 y 5.1).

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

Los desajustes electrolíticos como hipopotasemia e hipomagnesemia, aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben corregirse antes de empezar el tratamiento con citalopram.

Antes de iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca estable, debe tenerse en consideración la revisión del ECG.

Si durante el tratamiento con citalopram ocurren signos de arritmia cardiaca, debe retirarse el tratamiento y realizarse un ECG.

Glaucoma ángulo cerrado

Los ISRS incluyendo citalopram pueden tener un efecto sobre el tamaño de la pupila ocasionando midriasis. Este efecto midriático puede estrechar el ángulo ocular dando como resultado un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, particularmente, en pacientes con predisposición al glaucoma. Por tanto, citalopram 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.

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, moclobemida y buspirona.

Combinaciones contraindicadas

Inhibidores de MAO

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

Se han descrito casos de reacciones graves y en ocasiones fatales, en pacientes que recibían ISRSs en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) incluyendo el IMAO irreversible seleginina y los IMAOs reversibles (RIMA) moclobemida y linezolid así como en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un ISRS y habían comenzado tratamiento con un IMAO.

Algunos casos presentaron rasgos parecidos al *síndrome serotoninérgico*: Los síntomas de la interacción de un principio activo con un IMAO incluyen: agitación, temblor, mioclonías e hipertermia. Si se deja progresar sin intervención, la condición puede ser fatal debido a rabdomiólisis, hipertermia central con disfunción multiorgánica aguda, delirio y coma (ver sección 4.3).

Prolongación del intervalo QT

No se han realizado estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos que combinen el uso de citalopram con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. No puede excluirse un efecto aditivo de citalopram y estos medicamentos. Por lo tanto, la coadministración de citalopram con medicamentos que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos de Clase IA y III, antipsicóticos (por ej. derivados de fentiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, algunos agentes antimicrobianos (por ej. esparfloxacino,

moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, tratamiento antimalárico particularmente halofantrina), ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastin) etc., está contraindicada.

Pimozida

En pacientes tratados con citalopram racémico a una dosis de 40 mg al día durante un periodo de 11 días, la administración conjunta con una dosis única de 2 mg de pimozida produjo un aumento del AUC y C_{max} de pimozida, aunque no se hizo de forma consistente durante todo el estudio. La administración conjunta de pimozida y citalopram produjo una prolongación del intervalo QTc de aproximadamente 10 milisegundos de promedio. La interacción se observó incluso con la administración de una dosis muy baja de pimozida, por lo tanto la administración concomitante de citalopram y pimozida está contraindicada (ver sección 4.3)

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 coadministración con *medicamentos serotoninérgicos* (por ej. tramadol, sumatriptán) puede potenciar los efectos asociados a 5-HT. Hasta que se disponga de más información, no se recomienda el uso simultáneo de citalopram y agonistas del 5-HT, como sumatriptán y otros triptanos (ver sección 4.4).

Hierba de San Juan

Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante el uso concomitante de un ISRS y preparados a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.4). Las interacciones farmacocinéticas no han sido investigadas.

Hemorragia

Deberá tenerse precaución en pacientes que estén siendo tratados simultáneamente con anticoagulantes (como warfarina), medicamentos que afecten a la función de los trombocitos como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico, dipiridamol, y ticlopidina u otros medicamentos (como antipsicóticos atípicos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos) 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 han observado interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre citalopram y alcohol. Sin embargo, se desaconseja la combinación de citalopram y alcohol.

Medicamentos que inducen la hipopotasemia/hipomagnesemia

Debe tenerse precaución con el uso concomitante de otros medicamentos que induzcan hipopotasemia/hipomagnesemia ya que estas condiciones aumentan el riesgo de arritmias malignas (ver sección 4.4).

Medicamentos que disminuyen el umbral de crisis

Los ISRSs pueden disminuir el umbral de crisis convulsivas. Se recomienda precaución cuando se utilicen de forma concomitante, otros medicamentos capaces de disminuir el umbral de crisis (como antidepresivos tricíclicos o (ISRSs), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol).

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de citalopram a desmetilcitalopram está mediada por isoenzimas del sistema citocromo P450: el CYP2C19 (aprox. 38%), CYP3A4 (aprox. 31%) y CYP2D6 (aprox. 31%). El hecho de que citalopram sea metabolizado por más de una 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

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

Influencia de otros medicamentos sobre la farmacocinética de citalopram

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

En un estudio de interacción farmacocinética de litio y citalopram, no se observaron interacciones farmacocinéticas (ver también más arriba).

Cimetidina

La cimetidina (potente inhibidor de la CYP2D6, 3A4 y 1A2) produjo un incremento moderado de las concentraciones medias de citalopram en estado de equilibrio. Se recomienda precaución cuando se administra citalopram conjuntamente con cimetidina. Debe garantizarse el ajuste de la dosis.

La coadministración de escitalopram (el enantiómero activo de citalopram) con 30 mg de omeprazol (un inhibidor de CYP2C19) una vez al día, produjo un aumento moderado (de aproximadamente el 50%) en las concentraciones plasmáticas de escitalopram.

Por ello, deberán tomarse precauciones en el uso concomitante con inhibidores de CYP2C19 (como omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de escitalopram en base a la monitorización de los efectos secundarios durante el tratamiento concomitante.

Metoprolol

Escitalopram (el enantiómero activo de citalopram) es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando se administra conjuntamente escitalopram con medicamentos metabolizados

principalmente por esta enzima, y cuyo índice terapéutico es estrecho, por ejemplo, flecainida, propafenona y metoprolol (para el tratamiento del fallo cardíaco), o algunos medicamentos que actúan sobre el SNC y que son metabolizados principalmente por la enzima CYP2D6, por ejemplo antidepressivos tales como desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tiorizadina y haloperidol. En estos casos puede estar indicado un ajuste de la dosis. La administración concomitante con metoprolol produce un aumento de los niveles plasmáticos de metoprolol del doble, sin embargo no aumenta de forma estadísticamente significativa el efecto del 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 ISRSs establecidos como inhibidores significativos.

Levomepromazina, digoxina, carbamazepina

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

No se observó interacción farmacocinética entre citalopram y levomepromazina, o digoxina (lo 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 o imipramina, aunque aumentó el nivel de desipramina, metabolito principal de imipramina. Cuando se combina desipramina con citalopram, se ha observado un aumento de la concentración plasmática de desipramina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de desipramina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos publicados en mujeres embarazadas (más de 2.500 exposiciones) indican que no hay malformaciones fetales/toxicidad neonatal. Sin embargo, citalopram no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario y solo 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.

Pueden aparecer los siguientes síntomas en recién nacidos tras el uso materno de ISRSs/INRSs durante las últimas etapas del embarazo: distrés respiratorio, cianosis, apnea, crisis, temperatura inestable, dificultades en la alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertensión, hipotonía, hiperreflexia, temblores, nerviosismo,

irritabilidad, letargia, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden deberse bien a efectos serotoninérgicos o a síntomas de retirada. En la mayoría de los casos las complicaciones aparecen inmediatamente o muy pronto (< 24 horas) después del parto.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRSs durante el embarazo, particularmente al final del embarazo, pueden incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPP). El riesgo observado fue aproximadamente de 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general la HPP ocurre entre 1 y 2 casos por cada 1.000 embarazos.

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 valorar el riesgo en el niño. Se recomienda precaución.

Fertilidad

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

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Citalopram tiene una influencia menor o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los medicamentos psicoactivos pueden reducir la capacidad de hacer juicios o reaccionar ante emergencias.

Deberá informarse a los pacientes sobre estos efectos para que estén advertidos de que puede verse afectada su capacidad para conducir automóviles o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas se presentan 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 observadas en o $\geq 1\%$ de pacientes en ensayos clínicos de doble ciego controlados con placebo, 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	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema	No conocida	Trombocitopenia

linfático		
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	No conocida	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
	No conocida	Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Agitación, disminución de la libido, ansiedad, nerviosismo, estado de confusión, orgasmo anormal (mujeres), sueños anormales, amnesia, apatía
	Poco frecuentes	Agresión, despersonalización, alucinaciones, manía, euforia, aumento de la libido
	No conocida	Crisis de angustia, bruxismo, inquietud, ideación suicida, conducta suicida ²
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia, insomnio, dolor de cabeza
	Frecuentes	Temblor, parestesia, mareo, alteración en la atención, migraña
	Poco frecuentes	Síncope
	Raras	Convulsiones gran mal, discinesia, alteración del gusto
	No conocida	Convulsiones, síndrome serotoninérgico, trastornos extrapiramidales, acatisia, trastornos del movimiento
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Midriasis
	No conocida	Alteraciones visuales
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Bradycardia, taquicardia
	No conocida	Prolongación del intervalo QT ¹ , arritmia ventricular incluyiendo torsade de pointes
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión
	Raras	Hemorragia
	No conocida	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos
	Frecuentes	Bostezos
	No conocida	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Boca seca, náuseas
	Frecuentes	Vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, aumento salivación
	No conocida	Hemorragia gastrointestinal (incluida hemorragia rectal)
Trastornos	Raras	Hepatitis

hepatobiliares	No conocida	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, reacción de fotosensibilidad
	No conocida	Equimosis, angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Poliuria
	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
	No conocida	Mujeres: Metrorragia Hombres: Priapismo, galactorrea
Trastornos generales y alteraciones en lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
	Poco frecuentes	Edema, malestar
	Raras	Pirexia
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Rinitis, sinusitis

Número de pacientes: Citalopram/placebo = 1.346/545

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 de sexo femenino, con hipopotasemia o con prolongación QT u otras enfermedades cardíacas preexistentes (ver secciones 4.3,4.4,4.5,4.9 y 5.1).

²Se 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).

Efectos de clase

Los estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de 50 años de edad o más, muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en los pacientes que recibieron ISRSs y ATCs. Se desconoce el mecanismo que conduce a este riesgo.

Síntomas de retirada al suspender el tratamiento:

La suspensión del tratamiento con citalopram (particularmente cuando es abrupta) produce con frecuencia síntomas de retirada. Las reacciones más frecuentemente notificadas son: mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitations, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por lo tanto es importante tener en cuenta que cuando ya no es necesario el tratamiento con citalopram, debe retirarse gradualmente realizando las disminuciones adecuadas de dosis (ver sección 4.2 y sección 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. Website: 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 mortales de sobredosis por citalopram con citalopram solo, sin embargo, la mayoría de los casos mortales implicaban sobredosis con medicaciones concomitantes.

Síntomas de sobredosis

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.

Tratamiento de la sobredosis

No se conoce un antídoto específico para citalopram. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Se debe considerar el uso de carbón activo y de laxantes osmóticos (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 cardiaca congestiva/bradiarritmias que están usando medicaciones concomitantes que prolongan el intervalo QT, o en pacientes con metabolismo alterado, por ej. insuficiencia hepática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Citalopram es un antidepresivo con acción inhibitoria potente y selectiva de la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

Mecanismos de acción y efectos farmacodinámicos

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

Citalopram, asimismo, carece prácticamente de efectos sobre la recaptación neuronal de noradrenalina, dopamina y ácido gammaaminobutírico. También citalopram muestra afinidad nula o muy baja, por los receptores colinérgicos, histaminérgicos y una gama de receptores adrenérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos.

Citalopram es un derivado isobenzofurano bicíclico, que no está relacionado químicamente con otros antidepresivos tricíclicos ni tetracíclicos ni con otros antidepresivos disponibles. Los principales metabolitos de citalopram son, asimismo, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pero en menor grado. No se ha descrito que los metabolitos contribuyan al efecto antidepresivo global.

En un estudio de ECG de doble ciego, controlado con placebo, que fue realizado en voluntarios sanos, la variación de la línea basal en QTc (corrección Fridericia) fue de 7,5 (90%CI 5,9-9,1) mseg con la dosis de 20 mg/día y de 16,7 (90%CI 15,0-18,4) mseg con la dosis de 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: la concentración plasmática máxima se alcanza, por término medio, tras 4 (1-7) horas. La absorción es independiente de la ingesta de alimentos. La biodisponibilidad oral es de aproximadamente 80%.

Distribución

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

Metabolismo o Biotransformación

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

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

La principal enzima de metabolización es la CYP2C19. También es posible alguna contribución de la CYP3A4 y CYP2D6.

Eliminación

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

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

Características en relación con los pacientes

Ancianos (>65 años)

Se ha observado una vida media más prolongada y menor aclaramiento en pacientes ancianos debido a un metabolismo reducido. La exposición sistémica de escitalopram es aproximadamente 50% más elevada en ancianos que en voluntarios sanos jóvenes (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Citalopram se elimina más lentamente en los pacientes que presentan insuficiencia hepática. La semivida plasmática de citalopram es aproximadamente dos veces mayor y la concentración plasmática del

citalopram en estado de equilibrio es aproximadamente 2 veces más elevada en comparación con los pacientes con una función hepática normal

Insuficiencia renal

La eliminación de citalopram es más lenta en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, sin que ello comporte una modificación importante de la farmacocinética de citalopram. En la actualidad, no se dispone de información sobre el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave, (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.2).

Polimorfismo

Los metabolizadores débiles en relación con CYP2C19 han mostrado concentraciones plasmáticas de escitalopram dos veces superiores a los metabolizadores extensos. No se observaron cambios relevantes en la exposición en los metabolizadores débiles en relación con la CYP2D6 (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha encontrado evidencia de riesgo especial para seres humanos en los estudios con animales de laboratorio, sobre la base de los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad con dosis repetidas. Se ha observado fosfolipidosis en varios órganos en los estudios con dosis repetidas en ratas. Este efecto reversible es bien conocido para algunas aminas lipofílicas y no está ligado a efectos morfológicos ni funcionales. No se conoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Citalopram no fue genotóxico en las pruebas de genotoxicidad *in vivo* y en la mayoría de las pruebas de genotoxicidad *in vitro* realizadas. Los estudios de carcinogenicidad con administración oral de citalopram a ratones y ratas mostraron un aumento de la incidencia de carcinomas de intestino delgado en ratas, que se consideró como posiblemente relacionado con la administración de citalopram. No se conoce la importancia de estos hallazgos sobre seres humanos.

Los estudios de embriotoxicidad en ratas han mostrado anomalías esqueléticas a dosis elevadas tóxicas para las madres. Los efectos pueden estar posiblemente relacionados con la actividad farmacológica, o podrían ser un efecto indirecto de la toxicidad materna. Los estudios de toxicidad peri y postnatal han mostrado reducción de la supervivencia de la camada durante el periodo de lactancia. No se conoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Datos en animales han demostrado que citalopram induce a una reducción del índice de fertilidad y de embarazo, reducción en el número de implantaciones y esperma anormal con la exposición muy por encima de la exposición en seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Manitol

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E 171)

Macrogol 6000

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

CITALOPRAM ALMUS 20 mg comprimidos recubiertos con película: 4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones de conservación especiales.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PVDC/AL.

Formatos:

CITALOPRAM ALMUS 20 mg comprimidos recubiertos con película: 10, 14, 28, 30, 56, 98 y 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Almus Farmacéutica, S.A.
Avda. Verge de Montserrat, 6
08820 El Prat de Llobregat (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70369

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

22 de Enero de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2019