

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Citalopram Aurovitas Spain 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Citalopram Aurovitas Spain 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Citalopram Aurovitas Spain 20 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 24,99 mg de hidrobromuro de citalopram, equivalente a 20 mg de citalopram.

Citalopram Aurovitas Spain 40 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 49,98 mg de hidrobromuro de citalopram, equivalente a 40 mg de citalopram.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Citalopram Aurovitas Spain 20 mg: comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, de color blanco, ranurados en ambas caras y de 8 mm.

Citalopram Aurovitas Spain 40 mg: comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, de color blanco, ranurados en ambas caras y de 10 mm.

Los comprimidos de 20 y 40 mg se pueden dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de los episodios depresivos en la fase inicial, y como tratamiento de mantenimiento de potenciales recaídas/recurrencias.
- Tratamiento del trastorno de pánico con o sin agorafobia.

4.2 Posología y forma de administración

Citalopram Aurovitas Spain debe administrarse como dosis única oral, por la mañana o por la noche. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos, pero con líquido.

Adultos

Tratamiento de la depresión

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 al día.

Siguiendo el tratamiento inicial, no debe esperarse un efecto antidepresivo durante al menos dos semanas. Debe continuarse el tratamiento hasta que el paciente no tenga síntomas durante 4-6 meses.

Tratamiento del trastorno de pánico

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. Puede que se necesiten 3 meses para alcanzar la respuesta terapéutica completa. Puede ser necesario continuar el tratamiento durante varios meses. Los datos de los estudios de eficacia clínica superiores a 6 meses son insuficientes.

Pacientes de edad avanzada (>65 años):

En pacientes de edad avanzada la dosis debe reducirse hasta la mitad de la dosis recomendada, p.ej. 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:

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

Metabolizadores lentos de CYP2C19:

En pacientes que se conoce que son metabolizadores lentos de CYP2C19, 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 aumentarse hasta un máximo de 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 al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- IMAOs (inhibidores de la monoaminoxidasa)
 - Algunos casos presentaron rasgos semejantes al síndrome serotoninérgico.
 - 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 (Inhibidor de la Monoaminoxidasa 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).

- Citalopram está contraindicado en combinación con linezolid a no ser que existan instalaciones para hacer una observación detallada y monitorización de la presión arterial (ver sección 4.5).
- Citalopram está contraindicado en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT o síndrome de QT largo congénito.
- Citalopram está contraindicado en combinación con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (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.

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

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

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

Las convulsiones son un riesgo potencial de los fármacos antidepresivos. Citalopram 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 enfermedad maniaco-depresiva. Puede producirse un cambio hacia la fase de manía. 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 pacientes de edad avanzada, pacientes cirróticos o pacientes que están en tratamiento concomitante con medicamentos que se sabe que causan hiponatremia. Parece que especialmente las pacientes de edad avanzada tienen un alto riesgo.

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).

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. Por consiguiente citalopram y los preparados con hierba de San Juan no deben tomarse de forma concomitante (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 (ver sección 4.2).

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.

Ajuste de la dosis

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

Prolongación del intervalo QT

Se ha averiguado que citalopram produce una prolongación dosis-dependiente del intervalo QT. Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, especialmente en mujeres con hipopotasemia o con prolongación preexistente del intervalo QT u otras enfermedades cardíacas (ver secciones 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 y 5.1). Se aconseja precaución en pacientes con bradicardia significativa; o en pacientes con reciente infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca no compensada.

Las alteraciones de electrolitos tales como hipopotasemia e hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben corregirse antes de que comience el tratamiento con citalopram.

Si se trata a pacientes con enfermedad cardíaca estable, se debe considerar una revisión del ECG antes de comenzar el tratamiento.

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

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). En un ensayo clínico de prevención de recurrencia con citalopram, los acontecimientos adversos tras la interrupción del tratamiento activo se observaron en un 40% de los pacientes frente a un 20% de pacientes que continuaron el tratamiento con citalopram.

El riesgo de 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/ISRN se ha notificado: mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y sensaciones 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 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 interrumpa 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).

Glaucoma de Ángulo Cerrado

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Combinaciones contraindicadas

Inhibidores de la MAO

El uso simultáneo de citalopram e inhibidores de la MAO puede producir reacciones adversas graves, incluyendo el síndrome serotoninérgico (ver sección 4.3).

Se han notificado casos de reacciones graves y algunas veces, mortales, en pacientes en tratamiento con ISRS en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (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, temblor, diaforesis, rigidez, mioclonía, 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 rabdomiólisis, hipertermia central con insuficiencia aguda multiorgánica, delirio y coma.

Prolongación del intervalo QT

No se han realizado estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos entre citalopram y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. No se puede excluir un efecto aditivo entre citalopram y estos medicamentos. Por consiguiente, está contraindicada la coadministración de citalopram con medicamentos que prolongan el intervalo QT, tales como antiarrítmicos Clase IA y III, antipsicóticos (p.ej. derivados de fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, ciertos agentes antimicrobianos (p.ej. esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, tratamiento antimalárico especialmente halofantrina), ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastina), etc.

Pimozida

En pacientes tratados con citalopram racémico a dosis de 40 mg/día durante un periodo de 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 durante 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).

Combinaciones que precisan precauciones de empleo

Buspirona

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico a nivel farmacodinámico con citalopram y buspirona.

Selegilina (inhibidor selectivo MAO-B)

Un estudio de interacción farmacocinética / farmacodinámica con administración de forma concomitante de citalopram (20 mg al día) y selegilina (10 mg al día) (inhibidor selectivo MAO-B) no demostró

interacciones clínicamente relevantes. El uso concomitante de citalopram y selegilina (en dosis superiores a 10 mg al día) está contraindicado (ver sección 4.3).

Medicamentos serotoninérgicos

Litio y triptófano: En ensayos clínicos en los que citalopram se ha administrado de forma concomitante con litio no se han encontrado interacciones farmacodinámicas. Sin embargo ha habido casos de efectos aumentados cuando se han administrado ISRSs con litio o triptófano y por consiguiente el uso concomitante de citalopram con estos medicamentos debe emprenderse con precaución. Debe continuarse la vigilancia rutinaria de los niveles de litio de la forma habitual.

La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (incluyendo sumatriptán u otros triptanes, tramadol y linezolid) puede conducir a una incidencia de efectos 5-HT asociados. Hasta que no haya más información disponible, no se recomienda el uso simultáneo de citalopram y agonistas 5-HT, tales como sumatriptán y otros triptanes (ver sección 4.4).

Hierba de San Juan

Pueden producirse interacciones dinámicas entre ISRSs y preparados de plantas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), resultando en un aumento de reacciones adversas (ver sección 4.4). No se han investigado las interacciones farmacocinéticas.

Hemorragia

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 (AINEs), ácido acetilsalicílico, dipiridamol y ticlopidina u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (p. ej., antipsicóticos atípicos) (ver sección 4.4).

TEC (Tratamiento electroconvulsivante)

No hay ensayos clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado del tratamiento electroconvulsivante (TEC) y citalopram (ver sección 4.4).

Alcohol

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

Medicamentos que producen hipopotasemia/hipomagnesemia

Se debe tener precaución en el uso concomitante de medicamentos inductores de hipopotasemia/hipomagnesemia debido a que estos trastornos aumentan el riesgo de arritmias malignas (ver sección 4.4).

Medicamentos que disminuyen el umbral de las convulsiones

Los ISRSs 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 [ISRSs], neurolépticos [butirofenonas, tioxantenos], mefloquina, bupropión y tramadol).

Interacciones farmacocinéticas

La biotransformación de citalopram a desmetilcitalopram está mediada por las isoenzimas del sistema citocromo P450: 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 consiguiente la coadministración de citalopram con otros medicamentos en la práctica clínica tiene muy baja probabilidad de producir interacciones farmacocinéticas medicamentosas.

Influencia de otros medicamentos en la farmacocinética de citalopram

Cimetidina

Cimetidina (potente inhibidor de CYP2D6, 3A4 y 1A2) originó un aumento moderado en los niveles promedio de citalopram en el estado estacionario. Se aconseja precaución cuando se administre citalopram en combinación con cimetidina. El ajuste de dosis puede estar justificado.

Omeprazol y otros inhibidores de CYP2C19

La coadministración de escitalopram (el enantiómero activo de citalopram) 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, lansoprazol, ticlopidina). Puede ser necesaria una reducción de la dosis de citalopram en base al control de los efectos adversos durante el tratamiento concomitante.

Influencia de citalopram en la farmacocinética de otros medicamentos

Citalopram y desmetilcitalopram son inhibidores insignificantes de las CYP2C9, CYP2E1 y CYP3A4, y sólo inhibidores débiles de las CYP1A2, CYP2C19 y CYP2D6 en comparación con otros ISRSs reconocidos como inhibidores significativos.

Por consiguiente, ningún cambio o sólo muy pequeños cambios sin importancia clínica se observaron cuando se administró citalopram con sustratos de la 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).

Metoprolol

Escitalopram (el enantiómero activo de citalopram) 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, pero no aumentó de forma estadísticamente significativa el efecto de metoprolol sobre la presión arterial y el ritmo cardíaco.

Litio y triptófano

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

Imipramina y desipramina

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.

Levomepromazina, digoxina

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

Alimentos

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

Los datos en animales han mostrado que citalopram puede afectar a la calidad del esperma (ver sección 5.3). Informes de casos en humanos con algunos ISRSs han mostrado que el efecto sobre la calidad del esperma es reversible. No se ha observado hasta ahora ningún impacto en la fertilidad en humanos.

Embarazo

Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas (resultados de más de 2500 mujeres embarazadas expuestas) indican que no existe toxicidad fetal/neonatal que produzca malformaciones. Se puede utilizar citalopram durante el embarazo si fuera clínicamente necesario, teniendo en cuenta los aspectos que se mencionan a continuación.

Se han descrito casos de síntomas de retirada en recién nacidos tras el uso de ISRSs 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.

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, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipertoniía, hipotoniía, 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 epidemiológicos han sugerido que el uso de los ISRS en el embarazo, especialmente al final del embarazo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general ocurren de 1 a 2 casos de hipertensión pulmonar persistente por cada 1000 embarazos.

Lactancia

Citalopram se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se estima que el lactante recibirá un 5% de la dosis diaria en relación con el peso de la madre (en mg/kg). No se han observado, o se han observado acontecimientos muy menores en los lactantes. Sin embargo, la información existente es insuficiente para la evaluación del riesgo en el niño. Se recomienda precaución. Las ventajas de la lactancia deben superar las potenciales reacciones adversas que pueden aparecer 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 su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con citalopram generalmente son leves y transitorias. Son más evidentes durante las primeras semanas de tratamiento y habitualmente disminuyen a medida que mejora el estado depresivo.

Para las siguientes reacciones se observó 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 asociadas con ISRSs y/o citalopram observadas en $\geq 1\%$ de pacientes en ensayos doble ciego controlados con placebo o en el periodo postcomercialización. Las frecuencias se definen de acuerdo con la convención de frecuencias MedDRA como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($\leq 1/10.000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	Frecuencia	Término
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No Conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No Conocida	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	No Conocida	Secreción inadecuada de ADH
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito, disminución de peso, anorexia
	Poco Frecuente	Aumento del apetito, aumento de peso
	Rara	Hiponatremia
	No Conocida	Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Agitación, disminución de la libido, ansiedad, nerviosismo, estado de confusión, trastornos del sueño, alteración de la atención, orgasmos anormales (mujeres), sueños anormales, apatía
	Poco Frecuente	Agresividad, despersonalización, alucinación, manía, euforia, libido aumentada
	No Conocida	Ideas suicidas, conducta suicida Ataque de pánico, bruxismo, inquietud
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuente	Somnolencia, insomnio, cefalea
	Frecuente	Parestesia, migraña, amnesia, temblor, mareo, alteración de la atención
	Poco Frecuente	Síncope
	Rara	Convulsión de tipo gran mal, discinesia, alteración del gusto
	No Conocida	Trastorno del movimiento, convulsiones, trastorno extrapiramidal, acatisia, síndrome serotoninérgico
Trastornos oculares	Muy Frecuente	Acomodación anormal
	Poco Frecuente	Midriasis
	No Conocida	Trastorno de la visión
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Tinnitus
Trastornos cardiacos	Muy Frecuente	Palpitaciones
	Poco Frecuente	Taquicardia, Bradicardia
	No Conocida	Prolongación intervalo QT, arritmia supraventricular y ventricular incluyendo torsade de pointes
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión
	Rara	Hemorragia
	No Conocida	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Bostezos, rinitis, sinusitis
	Poco Frecuente	Tos
	No Conocida	Epistaxis
Trastornos	Muy Frecuente	Sequedad de boca, náuseas

gastrointestinales	Frecuente	Vómitos, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, aumento de la salivación, anomalías del gusto, diarrea, estreñimiento
	No Conocida	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia rectal)
Trastornos hepatobiliares	Poco Frecuente	Valores aumentados de las enzimas hepáticas
	Rara	Hepatitis
	No Conocida	Prueba de la función hepática alterada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy Frecuente	Aumento de la sudoración
	Frecuente	Prurito
	Poco Frecuente	Urticaria, alopecia, púrpura, reacción de fotosensibilidad, erupción cutánea
	No Conocida	Equimosis, Angioedemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Trastorno de la micción, poliuria
	Poco Frecuente	Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Impotencia, trastorno de la eyaculación, insuficiencia eyaculatoria Mujeres: Dismenorrea
	Poco Frecuente	Mujeres: Menorragia
	No Conocida	Mujeres: Metrorragia Hombres: Priapismo, galactorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuente	Astenia
	Frecuente	Fatiga
	Poco Frecuente	Edema, malestar
	Rara	Pirexia

Número de pacientes: citalopram / placebo = 1346 / 545

¹Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes durante el período post-comercialización, predominantemente en mujeres con hipopotasemia, o con prolongación del intervalo QT preexistente u otras enfermedades cardíacas (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 y 5.1).

²Se han notificado casos de ideas suicidas y comportamientos suicidas durante el tratamiento con citalopram o poco tiempo después de la interrupción del mismo (ver sección 4.4).

Síntomas de retirada observados tras la interrupción del tratamiento:

La interrupción de los ISRS/ISRN (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).

Efectos de clase

Los estudios epidemiológicos muestran un mayor riesgo de fracturas óseas en pacientes de 50 años o más tratados con ISRSs y ATCs. El mecanismo que conduce a este incremento del riesgo es desconocido.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Toxicidad

Los datos clínicos de sobredosis de citalopram son limitados y en muchos casos están implicadas sobredosis concomitantes de otros fármacos/alcohol. Se han observado casos mortales de sobredosis de citalopram con citalopram solo; sin embargo, la mayoría de los casos mortales han implicado sobredosis con medicaciones concomitantes.

Síntomas

En los casos de sobredosis registrados con citalopram, los síntomas observados han sido: convulsiones, taquicardia, somnolencia, prolongación del intervalo QT, coma, vómitos, temblores, hipotensión, síncope, paro cardíaco, náuseas, síndrome serotoninérgico, agitación, bradicardia, mareos, bloqueo de rama, prolongación del intervalo QRS, hipertensión, midriasis, torsade de pointes, estupor, sudoración, alteración del estado mental, cianosis, hiperventilación, hiperactividad neuromuscular, hiperpirexia, y arritmia auricular y ventricular.

Tratamiento

No existe un antídoto específico para citalopram. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Se debe considerar el uso de carbón activo, de laxante con acción osmótica (como el sulfato de sodio) y el lavado gástrico. Si la consciencia está afectada, el paciente debe ser intubado. Deben controlarse los signos vitales y el ECG.

Es aconsejable el seguimiento del ECG en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva/bradiarritmias, en pacientes que utilizan medicamentos de forma concomitante que prolongan el intervalo QT, o en pacientes con el metabolismo alterado, p.ej. con 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 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.

En un ensayo sobre el ECG doble ciego, controlado con placebo en sujetos sanos, el cambio de la línea base en QTc (corrección de Fridericia) fue de 7,5 (IC del 90% 5,9-9,1) milisegundos con la dosis de

20 mg/día y de 16,7 (IC del 90% 15,0-18,4) milisegundos con 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 estacionario se alcanzan a las 1-2 semanas. Se ha demostrado una relación lineal entre el nivel plasmático en el estado estacionario 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

Pacientes de edad avanzada (>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.

Los datos en animales han mostrado que citalopram induce una reducción de la tasa de fertilidad y de la tasa de embarazos, una reducción en el número de implantaciones, y espermatozoides anormales con una exposición muy superior a la exposición normal en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Manitol

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 6000

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Citalopram Aurovitas Spain 20 mg y 40 mg comprimidos recubiertos con película: 4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVDC/Al.

Tamaños de envases:

Citalopram Aurovitas Spain 20 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 y 500 comprimidos recubiertos con película.

Citalopram Aurovitas Spain 40 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película.

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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Citalopram Aurovitas Spain 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 70.440

Citalopram Aurovitas Spain 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 70.438

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

Fecha de la primera autorización: Febrero 2009

Fecha de la renovación de la autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2013