

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Citalopram Aurovitas 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de citalopram (como citalopram bromhidrato).

Excipiente con efecto conocido: lactosa monohidrato. Cada comprimido recubierto con película contiene 68,58 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco, biconvexos, con forma ovalada, marcados con “J” en una cara y con una línea ranurada entre “9” y “9” en la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios depresivos mayores.
Tratamiento del trastorno de angustia con o sin agorafobia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Citalopram se debe administrar 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 episodios depresivos mayores

Citalopram debe administrarse como dosis única oral de 20 mg al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis se puede incrementar hasta un máximo de 40 mg al día. Siguiendo el tratamiento de inicio, no debe esperarse un efecto antidepresivo durante al menos dos semanas. Se debe continuar el tratamiento hasta que el paciente no tenga síntomas durante 4-6 meses a fin de prevenir recaídas.

Tratamiento del trastorno de angustia

Se recomienda una dosis única oral de 10 mg durante la primera semana antes de incrementar la dosis a 20 mg diarios. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse hasta un máximo de 40 mg al día. **Esto es para evitar reacciones paradójicas (p. ej.: pánico, ansiedad) (ver sección 4.4).** Los primeros efectos terapéuticos normalmente aparecen después de 2-4 semanas. 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.

Niños y adolescentes menores de 18 años:

No debe utilizarse citalopram en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

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). Estos pacientes deben ser clínicamente monitorizados.

Insuficiencia renal:

No se necesita un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se recomienda el uso de citalopram en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min) ya que no hay información disponible sobre su uso en estos pacientes.

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). Deben prescribirse las dosis adecuadas en los distintos regímenes posológicos.

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.

4.3. Contraindicaciones

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

Citalopram está contraindicado en combinación con linezolid salvo que se pueda garantizar una minuciosa observación y monitorización de la presión sanguínea (ver sección 4.5).

Citalopram está contraindicado en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT o síndrome congénito del segmento QT largo.

Citalopram está contraindicado en combinación con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (ver sección 4.5).

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 IMAOs hasta siete días después de la interrupción del tratamiento con citalopram (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tratamiento de pacientes de edad avanzada, pacientes con función hepática y renal reducida y metabolizadores lentos de CYP2C19 (ver sección 4.2).

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

No deben utilizarse antidepresivos 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 suicidas) 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

Algunos pacientes con trastornos de angustia pueden presentar un aumento de los síntomas de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica habitualmente desaparece en las dos primeras semanas de inicio del tratamiento. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico paradójico (ver sección 4.2).

Hiponatremia

Con el uso de ISRS se ha notificado como una reacción adversa rara la aparición de hiponatremia, probablemente debida a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) y generalmente es reversible tras la interrupción del tratamiento. El riesgo parece ser mayor en pacientes mujeres de edad avanzada.

Suicidio/pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico

La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos de suicidio, autoagresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo permanece hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, debe vigilarse estrechamente a los pacientes hasta que se produzca 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 incremento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser co-mórbidas al trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor, deben realizarse cuando se traten pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Pacientes con antecedentes de hechos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas previo al inicio del tratamiento se conoce que poseen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta análisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados con placebo en pacientes menores de 25 años.

Un seguimiento cercano de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, debería acompañar al tratamiento farmacológico, especialmente, al inicio del tratamiento, así como después de un cambio de dosis.

Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser informados sobre la necesidad de vigilar el empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y buscar asesoramiento médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Acatisia/agitación psicomotora

El uso de ISRSs/IRSNs se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por una sensación subjetiva de intranquilidad desagradable o angustiada y la necesidad de estar en movimiento, frecuentemente acompañada 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.

Manía

En pacientes con enfermedad maníaco-depresiva, puede producirse un cambio hacia la fase maníaca. La administración de citalopram se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle una fase maníaca.

Síntomas de retirada observados durante el tratamiento con ISRS

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. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), 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 o moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad grave.

Normalmente 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 lo 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).

Diabetes

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

Convulsiones

Las convulsiones son un riesgo potencial de los fármacos antidepresivos. Citalopram debe interrumpirse en cualquier paciente que presente convulsiones. Citalopram debe evitarse en pacientes con epilepsia inestable y los pacientes con epilepsia controlada deben ser monitorizados cuidadosamente. Citalopram debe interrumpirse si se produce un incremento en la frecuencia de las convulsiones.

Terapia electroconvulsiva (TEC)

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

Hemorragia

Se han descrito alteraciones del tiempo de sangrado y/o alteraciones hemorrágicas, como equimosis, hemorragias ginecológicas, sangrado gastrointestinal y otros sangrados cutáneos o mucosos con ISRS (ver sección 4.8). Se recomienda precaución en pacientes tratados con ISRS, especialmente con el uso concomitante de principios activos que se conoce que afectan la función plaquetaria o de otros principios activos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia, así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos (ver sección 4.5).

Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6, 4.8).

Síndrome serotoninérgico

En casos raros, se ha descrito síndrome serotoninérgico en pacientes que toman ISRSs. Una combinación de síntomas tales como agitación, temblor, mioclonía, hipertermia, cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales pueden indicar el desarrollo de este síndrome. El tratamiento con citalopram debe interrumpirse inmediatamente e iniciarse el tratamiento sintomático.

Medicamentos serotoninérgicos

Citalopram no debe utilizarse concomitantemente con medicamentos con efectos serotoninérgicos tales como sumatriptán u otros triptanes, tramadol, oxitriptán y triptófano.

Se recomienda precaución con buprenorfina.

Psicosis

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

Hierba de San Juan

Las reacciones adversas pueden ser más comunes durante el uso concomitante de citalopram y plantas 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).

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado que citalopram puede causar prolongación del intervalo QT. Durante el periodo postcomercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT 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 recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa; o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o con insuficiencia cardíaca descompensada.

Los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico como hipopotasemia e hipomagnesemia incrementan el riesgo de sufrir arritmias malignas, por lo que deben corregirse antes de iniciar 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 aparecen signos de arritmia, deberá suspenderse el tratamiento y realizarse un ECG.

Glaucoma de Ángulo Cerrado

Los ISRS incluyendo citalopram pueden afectar al tamaño de la pupila dando lugar a midriasis. Este efecto midriático puede estrechar el ángulo del ojo dando lugar a una presión intraocular aumentada y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes con predisposición. Por tanto, citalopram se debe usar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o antecedentes 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.

Lactosa monohidrato

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Citalopram Aurovitas comprimidos contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

A nivel farmacodinámico, se han comunicado casos de síndrome serotoninérgico con citalopram y moclobemida y bupiriona.

Combinaciones contraindicadas

Inhibidores de la MAO

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

Se han notificado casos de reacciones graves y algunas veces mortales en pacientes que reciben un ISRS en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), incluyendo el IMAO irreversible selegilina y los IMAOs reversibles linezolid y moclobemida y en pacientes que han dejado de tomar recientemente un ISRS y han iniciado un tratamiento con un IMAO.

Algunos casos presentaron características que se asemejan al síndrome serotoninérgico. Los síntomas de la interacción de un principio activo con un IMAO incluyen: agitación, temblor, mioclonía e hipertermia.

Prolongación del intervalo QT

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

Pimozida

La coadministración de una dosis única de 2 mg de pimozida a pacientes tratados con 40 mg/día de citalopram racémico durante 11 días, provocó un incremento en el AUC y la C_{max} de pimozida, aunque no de forma uniforme durante todo el estudio. La administración concomitante de pimozida y citalopram produjo un aumento medio del intervalo QTc de aproximadamente 10 mseg. Dado que la interacción se observó a dosis bajas de pimozida, la administración concomitante de citalopram y pimozida está contraindicada.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Selegilina (Inhibidor MAO-B selectivo)

Un estudio de interacción farmacocinético/farmacodinámico con administración concomitante de citalopram (20 mg al día) y selegilina (10 mg al día) (inhibidor MAO-B selectivo) demostró interacciones clínicamente no relevantes.

El uso concomitante de citalopram y selegilina (a 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, se han notificado casos de efectos intensificados cuando se administraron ISRSs en combinación con litio o triptófano y, por consiguiente, el uso concomitante de citalopram con estos medicamentos debe realizarse con precaución. Debe continuarse la vigilancia rutinaria de los niveles de litio según la pauta habitual.

La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (p.ej.: tramadol, sumatriptán) puede provocar un aumento de los efectos asociados a la 5-HT. Hasta que no se disponga de más información, no se recomienda el uso simultáneo de citalopram y de agonistas 5-HT tales como sumatriptán y otros triptanes (ver sección 4.4).

Se recomienda precaución con buprenorfina.

Hierba de San Juan

Pueden producirse interacciones dinámicas entre ISRSs y preparados de plantas que contienen 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, medicamentos que afectan a la función de las plaquetas, 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).

Terapia electroconvulsiva (TEC)

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

Alcohol

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

Medicamentos que producen hipopotasemia/hipomagnesemia

Se recomienda precaución ante el uso concomitante de medicamentos que producen hipopotasemia/hipomagnesemia debido a que estos trastornos aumentan el riesgo de arritmias malignas (ver sección 4.4).

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo

Los ISRSs pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se utilicen concomitantemente otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (p. ej.: antidepresivos [ISRSs], neurolépticos [butirofenonas y tioxantenos], mefloquina, bupropión y tramadol).

Interacciones farmacocinéticas

La biotransformación de citalopram a desmetilcitalopram está mediada por las enzimas del sistema citocromo P450: CYP2C19 (aprox. 38%), CYP3A4 (aprox. 31%) y CYP2D6 (aprox. 31%). El hecho de que el 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 lo tanto, la administración concomitante de citalopram con otros medicamentos en la práctica clínica tiene muy poca probabilidad de producir interacciones farmacocinéticas medicamentosas.

Alimentos

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

Influencia de otros medicamentos en la farmacocinética de citalopram

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

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

Cimetidina

Cimetidina (potente inhibidor de CYP2D6, 3A4 y 1A2) originó un incremento moderado en los niveles medios de citalopram en el estado estacionario. Se aconseja precaución cuando se administre citalopram en combinación con cimetidina.

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, fluconazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Puede ser necesario el ajuste de la dosis.

Metoprolol

Se recomienda precaución cuando se administra citalopram conjuntamente con medicamentos que se metabolizan principalmente por esta enzima, y que tienen un índice terapéutico estrecho, p. ej.: flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se emplea en insuficiencia cardíaca), o algunos medicamentos que actúan en el SNC que son metabolizados principalmente por CYP2D6, p. ej.: antidepresivos como desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridazina y haloperidol. El ajuste de dosis puede estar justificado. La administración concomitante 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.

Efectos de citalopram sobre otros medicamentos

Un estudio de interacción farmacocinética/farmacodinámica con la administración concomitante de citalopram y metoprolol (sustrato de la CYP2D6) mostró un incremento dos veces superior en las concentraciones de metoprolol, pero no un incremento estadísticamente significativo en el efecto de metoprolol sobre la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca en voluntarios sanos. Se recomienda precaución cuando se coadministran metoprolol y citalopram. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

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

Levomepromazina, digoxina, carbamazepina

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

No se observó interacción farmacocinética entre citalopram y levomepromazina o digoxina (lo cual 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 resultados expuestos) no indican que exista toxicidad por malformación del feto o neonatal. Sin embargo, no se debe utilizar citalopram durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario y sólo después de una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo.

Debe observarse a los recién nacidos si el uso materno de citalopram continúa en las últimas etapas del embarazo, particularmente en el tercer trimestre. Debe evitarse la interrupción brusca durante el embarazo.

Los siguientes síntomas pueden aparecer en el recién nacido después del uso materno de ISRS/ISRN en las últimas etapas del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad, letargo, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden ser debidos a efectos serotoninérgicos o síntomas de abstinencia. En la mayoría de los casos las complicaciones comienzan inmediatamente o poco después (menos de 24 horas) del parto.

Estudios epidemiológicos han indicado que el uso de ISRS en el embarazo, particularmente en los últimos meses, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). El riesgo observado fue aproximadamente de 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general la HPPN se produce de 1 a 2 casos por cada 1.000 embarazos.

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

Lactancia

Citalopram se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se estima que el lactante recibirá alrededor del 5% del peso en relación a la dosis diaria materna (en mg/kg). En los bebés no se ha observado ningún efecto o estos han sido mínimos. Sin embargo, la información existente es insuficiente para la evaluación del riesgo en el niño. Se recomienda precaución.

Fertilidad en hombres

Datos en modelos animales han mostrado que citalopram puede afectar la calidad del esperma (ver sección 5.3). Notificaciones de casos de humanos tratados con algunos ISRS han mostrado que el efecto en la calidad del esperma es reversible. Hasta la fecha no se ha observado impacto sobre la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Citalopram presenta 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 frecuentes durante la primera o las dos primeras semanas de tratamiento y, posteriormente, van desapareciendo normalmente. Las reacciones adversas se presentan según terminología estándar MedDRA.

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 post-comercialización. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad
	Muy rara	Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Rara	Hipersecreción de vasopresina (Síndrome Schwartz-Bartter/SIADH)
	No conocida	Secreción inadecuada de ADH
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito, disminución de peso, aumento del apetito
	Poco frecuente	Aumento de peso, anorexia
	Rara	Hiponatremia
	No conocida	Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Agitación, nerviosismo
	Frecuente	Disminución de la libido, orgasmos anormales (mujeres), ansiedad, estado de confusión, apatía, alteración de la concentración, sueños anormales, pérdida de memoria
	Poco frecuente	Agresividad, despersonalización, alucinación, manía, euforia, libido aumentada
	No conocida	Ataque de pánico, bruxismo, inquietud, ideas suicidas, conducta suicida ¹
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Sopor (necesidad de dormir), insomnio, temblor, mareo, cefalea, somnolencia
	Frecuente	Parestesia, trastornos del sueño, migraña, alteración del gusto, alteración de la concentración
	Poco frecuente	Desmayo, calambres, trastorno extrapiramidal, síncope
	Rara	Convulsión de tipo gran mal, discinesia, inquietud psicomotora/acatisia (ver sección 4.4)
	No conocida	Síndrome serotoninérgico, trastorno del movimiento, convulsiones
Trastornos oculares	Muy frecuente	Acomodación anormal
	Frecuente	Trastorno de la visión
	Poco frecuente	Midriasis
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Tinnitus
Trastornos cardiacos	Muy frecuente	Palpitaciones
	Frecuente	Taquicardia
	Poco frecuente	Bradycardia
	No conocida	Arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, intervalo QT del electrocardiograma prolongado
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipotensión, hipertensión, hipotensión ortostática
	Rara	Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Bostezos, rinitis, sinusitis
	Poco frecuente	Tos
	No conocida	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Sequedad de boca, náuseas, estreñimiento
	Frecuente	Diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, aumento de la salivación
	No conocida	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia rectal)

Trastornos hepatobiliares	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, erupción
	Poco frecuente	Urticaria, alopecia, púrpura, reacción de fotosensibilidad
	Muy rara	Angioedema
	No conocida	Equimosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Poliuria, trastorno de la micción
	Poco frecuente	Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Impotencia, trastorno de la eyaculación, insuficiencia eyaculatoria, dismenorrea
	Poco frecuente	Mujeres: Menorragia
	Muy rara	Galactorrea
	No conocida	Mujeres: Metrorragia, hemorragia posparto ² Hombres: Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Astenia
	Frecuente	Fatiga, pirexia
	Poco frecuente	Edema, malestar

¹Se 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).

²Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (ver secciones 4.4, 4.6).

Fracturas óseas

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.

Prolongación del intervalo QT

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes durante el periodo 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).

Síntomas de retirada observados tras la interrupción del tratamiento

La interrupción del tratamiento con citalopram (sobre todo, de forma brusca) da lugar, frecuentemente, a síntomas de retirada. Las reacciones adversas que se han notificado con mayor frecuencia son: mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), 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 de leves a moderados y autolimitantes; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por lo 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).

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, paro cardíaco, náuseas, síndrome serotoninérgico, agitación, bradicardia, mareos, bloqueo de rama, prolongación del intervalo QRS, hipertensión, midriasis, torsade de pointes, estupor, sudoración, cianosis, hiperventilación, 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, laxante con acción osmótica (como el sulfato de sodio) y 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 y 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 aproximadamente del 80%.

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%.

Biotransformación

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 un día y medio, aproximadamente. Tras la administración sistémica, el aclaramiento plasmático es de aproximadamente 0,3-0,4 l/min, 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

En pacientes de edad avanzada, debido al metabolismo reducido, se han encontrado valores más prolongados de semivida plasmática y menor aclaramiento. 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.

Citalopram se elimina más lentamente en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se ha observado una mayor semivida plasmática y un aumento pequeño en la exposición a citalopram sin ningún efecto importante sobre la farmacocinética de citalopram. No se dispone de información en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min).

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

Los datos preclínicos de los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no mostraron ninguna evidencia de riesgo para los humanos.

En estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados en ratas, se observó fosfolipidosis en varios órganos. El efecto fue reversible tras la discontinuación. Se ha observado acumulación de fosfolípidos en estudios a largo plazo en animales tratados con medicamentos catiónicos-anfifílicos. No se conoce con claridad la relevancia clínica de estos resultados.

En ratas, los estudios de toxicidad reproductiva han mostrado anomalías en el esqueleto de las crías, pero no un aumento en la frecuencia de malformaciones. Los efectos podrían estar relacionados con la actividad farmacológica, o ser consecuencia de la toxicidad materna. Los estudios peri y postnatales han mostrado una reducción de la supervivencia de las crías durante el periodo de 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 esperma anormal con una exposición muy superior a la exposición normal en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Copovidona

Croscarmelosa sódica

Celulosa microcristalina (PH-102)

Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa 6 cP (E 464)

Macrogol 400

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

Citalopram Aurovitas comprimidos recubiertos con película está disponible en blísteres de PVC/PVdC - lámina de aluminio y en frascos PEAD blancos opacos con cierre de polipropileno.

Tamaños de envase:

Blísteres: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98 y 100 comprimidos.

Frascos: 100 y 250 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

Aurovitas Spain, S.A.U.

Avda. de Burgos, 16-D

28036 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83.781

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

Fecha de la primera autorización: Febrero 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2021