



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 2327

BUENOS AIRES, 23 ABR 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020001-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada HUMORAP 20 - 40 / CITALOPRAM BROMHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CITALOPRAM BROMHIDRATO 24,98 mg (EQUIVALENTE A CITALOPRAM 20 mg); CITALOPRAM BROMHIDRATO 49,96 mg (EQUIVALENTE A CITALOPRAM 40 mg), aprobada por Certificado N° 49.609.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y 3855/98.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

5)



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2327

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 163 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada HUMORAP 20 - 40 / CITALOPRAM BROMHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CITALOPRAM BROMHIDRATO 24,98 mg (EQUIVALENTE A CITALOPRAM 20 mg); CITALOPRAM BROMHIDRATO 49,96 mg (EQUIVALENTE A CITALOPRAM 40 mg), aprobada por Certificado N° 49.609 y Disposición N° 2257/01, propiedad de la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A., cuyos textos constan de fojas 103 a 162.

5
A
[Firma]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 2327

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2257/01 los prospectos autorizados por las fojas 103 a 122, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.609 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020001-11-1

DISPOSICIÓN N° 2327

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2327**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.609 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: HUMORAP 20 - 40 / CITALOPRAM BROMHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CITALOPRAM BROMHIDRATO 24,98 mg (EQUIVALENTE A CITALOPRAM 20 mg); CITALOPRAM BROMHIDRATO 49,96 mg (EQUIVALENTE A CITALOPRAM 40 mg).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2257/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007433-00-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0899/08.-	Prospectos de fs. 103 a 162, corresponde desglosar de fs. 103 a 122.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.609 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ²³ ABR 2012, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-020001-11-1

DISPOSICIÓN N° **2327**

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO**Humorap 20****Humorap 40****Citalopram****FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

CONDICIÓN DE EXPENDIO: Expendio Bajo Receta Archivada-PSI IV**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

"20 mg" "40 mg"

Cada comprimido recubierto contiene:

Citalopram (correspondiente a 24,98 mg y 49,96 mg de Citalopram Bromhidrato, respectivamente) 20 mg 40 mg

Excipientes:

Almidón de Maíz, Lactosa Monohidrato, Copovidona, Celulosa Microcristalina, Carboximetilcelulosa Reticulada, Estearato de Magnesio, Opadry II YS-30-18056 WHITE, Opadry II YS-19-19054 Clear.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo (Clasificación ATC N06 AB04).


INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Indicado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (Según DSM IV).

También está indicado en el tratamiento del trastorno de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia, de la fobia social, del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y del trastorno de ansiedad generalizada (Según DSM IV).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades Farmacodinámicas****Mecanismo de Acción**

Estudios bioquímicos y sobre el comportamiento han demostrado que el Citalopram es un inhibidor de la recaptación de Serotonina (5-HT). El tratamiento a largo plazo con



Citalopram en ratas no provoca fenómeno alguno de tolerancia inducida. Citalopram es un inhibidor altamente selectivo de la recaptación de Serotonina (ISRS), con mínimo efecto sobre la captación de Noradrenalina (NA), Dopamina (DA), y Ácido Gamma-Aminobutírico (GABA).

El Citalopram no posee o tiene muy baja afinidad a una serie de receptores, como ser 5-HT_{1A}, 5-HT₂, receptores dopaminérgicos D₁ y D₂ y los receptores alfa₁, alfa₂, beta adrenérgicos, histaminérgicos H₁, colinérgicos muscarínicos, benzodiazepínicos y opioides. Una serie de ensayos funcionales in vitro en órganos aislados, así como estudios funcionales "in vivo" han confirmado la ausencia de afinidad a estos receptores. Los principales metabolitos del Citalopram poseen propiedades de inhibidores de la recaptación de serotonina, aunque sus grados de potencia y selectividad son menores a los del Citalopram. Los metabolitos no contribuyen al efecto antidepresivo total.

Al igual que los antidepresivos tricíclicos, otros ISRS e IMAO, el Citalopram suprime el sueño REM e incrementa el sueño profundo de ondas lentas.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción: La absorción es casi completa e independiente de la ingesta de comida (T_{máx} promedio 3 horas). La biodisponibilidad oral es aproximadamente del 80%.

Distribución: El volumen aparente de distribución es aproximadamente 12-17 litros/kg. La unión a proteínas plasmáticas está por debajo del 80% para el Citalopram y sus principales metabolitos.

Biotransformación: El Citalopram es metabolizado a los metabolitos activos desmetil-citalopram, didesmetil-citalopram, óxido-N-citalopram y un derivado del ácido propiónico deaminado inactivo. Todos los metabolitos activos son también ISRS, aunque más débiles que la droga madre. El Citalopram no modificado es el compuesto predominante en plasma. Las concentraciones de desmetil-citalopram y didesmetil-citalopram son generalmente del 30-50% y del 5-10% a las concentraciones del Citalopram, respectivamente. La biotransformación del Citalopram a desmetil-citalopram está mediada por la CYP2C19 (aproximadamente 60%), CYP3A4 (aproximadamente 30%) y CYP2D6 (aproximadamente 10%) (in vitro).

Eliminación: La vida media (T_{½ β}) es aproximadamente de un día y medio y el *clearance* sistémico del Citalopram (Cl_s) es de 330 ml/minuto, con aproximadamente 20% debido a eliminación renal.

El Citalopram es principalmente excretado por vía hepática (85%) y el restante (15%) a través de los riñones. Aproximadamente un 12-23 % de la dosis diaria es excretada en la orina como Citalopram no modificado. El *clearance* hepático (residual) es aproximadamente de 0,3 litros/minuto y el *clearance* renal de aproximadamente 0,05–0,08 litros/minuto.

La farmacocinética de la dosis única y la dosis múltiple de Citalopram son lineales y proporcional con la dosis en un rango de 10-60 mg/día. La biotransformación del Citalopram es principalmente hepática, con una vida media terminal promedio de aproximadamente 35 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio a dosis única diaria son logradas en aproximadamente una semana. En estado de equilibrio, el grado de acumulación del Citalopram en plasma, basado en la vida media, se espera que sea 2,5 veces las concentraciones plasmáticas observadas después de una única dosis.

Pacientes ancianos (> 65 años): En pacientes ancianos se ha demostrado una mayor vida media (1,5–3,75 días) y valores de *clearance* disminuidos (0,08 – 0,3 litros/minuto) debido a una velocidad de metabolismo reducida. Los valores de estado basal fueron dos veces más altos en los pacientes ancianos que los observados en pacientes jóvenes, tratados con la misma dosis.

Función hepática reducida: El Citalopram es eliminado más lentamente en pacientes con función hepática reducida. La vida media del Citalopram es aproximadamente el doble y las concentraciones de Citalopram en estado de equilibrio a una dosis dada serán aproximadamente el doble respecto a pacientes con función hepática normal (Ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Función renal reducida: El Citalopram es eliminado más lentamente en pacientes con leve a moderada reducción de la función renal, sin impacto mayor alguno sobre la farmacocinética del Citalopram. Actualmente no hay información disponible para el tratamiento de pacientes con función renal severamente reducida (*clearance* de creatinina < 20 ml/min).

Polimorfismo

En los individuos considerados metabolizadores lentos sobre la base de la actividad CYP2C19, la concentración plasmática de Citalopram puede ascender al doble de la observada en los metabolizadores amplios. No se observaron cambios significativos de

la exposición en los metabolizadores pobres con respecto a CYP2D6 (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

No se ha demostrado mayor eficacia del Citalopram administrado en dosis superiores a 40 mg diarios.

Humorap se administra en dosis única diaria, por la mañana o por la tarde, y puede ingerirse con o sin alimentos.

Pacientes Adultos

Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor

Se administra una única dosis diaria de 20 mg de Citalopram, generalmente con un incremento de dosis a 40 mg/ día. Se debe administrar una vez por día, en la mañana o tarde, con o sin alimentos.

Tratamiento del Trastorno de Angustia (trastorno de pánico)

Se recomienda administrar una única dosis diaria de 10 mg de Citalopram durante la primera semana de tratamiento, antes que la dosis se incremente a 20 mg diarios. La dosis puede posteriormente incrementarse hasta un máximo de 40 mg diarios, dependiendo de la respuesta individual del paciente.

Tratamiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC)

Se recomienda una dosis inicial de 20 mg diarios de Citalopram. La dosis puede aumentarse a 40 mg diarios, si así fuese necesario, según criterio clínico.

Como el trastorno obsesivo-compulsivo es una enfermedad crónica, los pacientes deben ser tratados durante un período suficiente como para asegurar la ausencia de síntomas. Los beneficios del tratamiento y las dosis deben reevaluarse regularmente .

Tratamiento de la fobia social

La dosis habitual es de 20 mg una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 40 mg, según la respuesta individual del paciente. Se recomienda continuar el tratamiento durante por lo menos 12 semanas para consolidar la respuesta, y controlar regularmente al paciente para evaluar los beneficios del tratamiento.

Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada

La dosis habitual es de 20 mg una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 40 mg, según la respuesta individual del paciente. Se recomienda continuar el tratamiento durante por lo menos 12 semanas para consolidar la respuesta, y controlar regularmente al paciente para evaluar los beneficios del tratamiento.

La eficacia de Citalopram para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada a largo plazo, es decir, durante más de 8 semanas no ha sido evaluada en forma sistemática.

Más allá del período de eficacia establecido en los ensayos clínicos, el médico deberá reevaluar periódicamente a cada paciente en forma individual en caso de considerar la prolongación del tratamiento.

Posologías Especiales**Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)**

La dosis inicial recomendada en pacientes de edad avanzada es de 10 mg/día. La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 20 mg diarios.

Niños y Adolescentes (menores de 18 años de edad)

La administración en pacientes menores a 18 años de edad no es recomendable, puesto que no ha sido aún establecida su seguridad y eficacia en esta población (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO").

Pacientes con Insuficiencia Renal

No es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se dispone de información sobre el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal severamente reducida (*clearance* de creatinina < 20 ml / minuto).

Pacientes con Insuficiencia Hepática

Se recomienda una dosis inicial de 10 mg durante las 2 primeras semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg diarios, según la respuesta individual del paciente (ver "Farmacocinética").

Citalopram debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Metabolizadores pobres del CYP2C19

En pacientes con antecedentes conocidos de ser metabolizadores pobres con respecto al CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 10 mg diarios durante las dos primeras

semanas de tratamiento. La dosis puede incrementarse hasta 20 mg diarios, según la respuesta individual del paciente (ver "Farmacocinética").

Duración del Tratamiento

El efecto antidepresivo usualmente se manifiesta después de 2 a 4 semanas de tratamiento. Debe continuarse durante un período de tiempo apropiado, usualmente de hasta 6 meses después de la recuperación. La continuación del tratamiento con Citalopram queda a criterio del profesional médico tratante.

El máximo de efectividad del Citalopram, en el tratamiento del trastorno de pánico, se alcanza después de aproximadamente 3 meses de tratamiento.

La discontinuación de la terapia con Citalopram debe realizarse gradualmente a lo largo de 1 a 2 semanas, con el fin de evitar posibles reacciones de supresión ("ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO").

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida al Citalopram o a alguno de los excipientes de la formulación.

Tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), con pimozida o con medicamentos que han demostrado prolongar el intervalo QT (ver "INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN"). Pacientes con prolongación del intervalo QT o con síndrome de QT largo congénito. Embarazo y lactancia (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.



Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descritos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de supresión.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Se recomienda considerar las siguientes advertencias y precauciones relacionadas con el grupo terapéutico de los ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina).

Prolongación del intervalo QT

El Citalopram puede causar prolongación del intervalo QT en el ECG. Dosis mayores de 40 mg/día pueden ocasionar cambios en la actividad eléctrica del corazón (prolongación del QT y eventual aparición de arritmias), no habiéndose demostrado, salvo en casos excepcionales, mayor efectividad con dosis más altas.

Niños y Adolescentes (menores a 18 años de edad)

Se desaconseja el uso de antidepresivos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. La conducta suicida y la hostilidad, fueron constatadas con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo.

Tratamiento de pacientes ancianos y pacientes con insuficiencia renal y/o hepática

Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN".

Uso Concomitante con Inhibidores de la Monoaminoxidasa

Ver "CONTRAINDICACIONES" e "INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN".

Ansiedad paradójal

Algunos pacientes con trastornos de pánico pueden presentar un aumento de la ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica normalmente desaparece en el plazo de 2 semanas, durante la continuación del tratamiento. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Convulsiones

El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones. Los ISRS no se deben administrar a pacientes con epilepsia inestable y los pacientes con epilepsia controlada deben ser cuidadosamente monitorizados. El tratamiento con ISRS se debe interrumpir si se observa un aumento en la frecuencia de las convulsiones.

Manía

Los ISRS se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. La administración de ISRS se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen una fase maníaca.

Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico, posiblemente debido a la mejoría de los síntomas de depresión. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina y/o de los antidiabéticos orales.

Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de ISRS/IRSN se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por una sensación subjetiva de inquietud molesta y desagradable y por la necesidad de moverse, a menudo acompañadas de dificultad para sentarse o permanecer de pie. Su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los

pacientes en los que aparece esta sintomatología, el aumento de dosis puede ser perjudicial.

Hiponatremia

Raramente se ha observado hiponatremia, probablemente debida a una inapropiada secreción de la hormona antidiurética, con el uso de los ISRS, la cual generalmente se resuelve al discontinuar el tratamiento. Se recomienda administrar con precaución, especialmente en pacientes de riesgo, tales como ancianos, pacientes cirróticos o en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que ocasionen hiponatremia.

Hemorragia

Se han descrito alteraciones de la hemostasia a nivel cutáneo, como equimosis y púrpura con los ISRS. Se recomienda precaución en pacientes tratados con ISRS, especialmente en aquellos tratados concomitantemente con fármacos que afectan la función plaquetaria (por ej.: antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, aspirina y antiinflamatorios no esteroides (AINE), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con antecedentes de tendencia al sangrado (ver "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").

Terapia electroconvulsiva (TEC)

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

Inhibidores Selectivos Reversibles de la MAO-A

La combinación de Citalopram con inhibidores selectivos de la MAO-A (moclobemida) no está recomendada debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (ver "INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").

Síndrome Serotoninérgico

Se recomienda administrar con precaución cuando se utiliza concomitantemente con otros fármacos con efectos serotoninérgicos tal como el sumatriptan y otros triptanos, tramadol o triptófano.

Se ha reportado síndrome serotoninérgico, en raras ocasiones, en pacientes que utilizan concomitantemente ISRS con medicamentos serotoninérgicos. La aparición de una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclonía e hipertermia podría

indicar el desarrollo de este cuadro. De ocurrir, se debe inmediatamente discontinuar el tratamiento con ISRS y el medicamento serotoninérgico e iniciar un tratamiento sintomático.

Hierba de San Juan (también conocida como hipérico, corazoncillo)

La administración concomitante de ISRS y medicamentos fitoterápicos que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver "INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").

Uso en Pacientes con Enfermedades Concomitantes

La experiencia clínica con Citalopram en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Es por ello, que se recomienda utilizarlo con precaución en pacientes con enfermedades o condiciones que producen alteraciones de la respuesta metabólica o hemodinámica.

Reacciones de Supresión

Ante la discontinuación de la terapia con Citalopram la dosis debe reducirse gradualmente durante un período de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión (ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

Síntomas observados durante la suspensión del tratamiento: Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión se realiza de forma brusca. El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración del tratamiento, la dosis utilizada y el ritmo de reducción de la dosis. Las reacciones más frecuentemente observadas son: mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias y sensaciones de shock eléctrico), 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 de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de suspensión del tratamiento; sin embargo en raras ocasiones se han comunicado casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Normalmente estos síntomas son autolimitados y se resuelven en 2

semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más).

Abuso y Dependencia

Estudios en animales sugieren que la posibilidad de incurrir en abuso es baja. Citalopram no ha sido sistemáticamente estudiado en humanos por su potencial para el abuso, tolerancia o dependencia física. Los datos clínicos y preclínicos no indican que el Citalopram cause dependencia. De todos modos, se recomienda administrar con precaución en pacientes con antecedentes de abuso de drogas y realizar un estrecho seguimiento de tales pacientes, observando los posibles signos de mal uso o abuso del fármaco (por ejemplo desarrollo de tolerancia, incremento de la dosis, procurar conseguir el fármaco).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones farmacodinámicas

Combinaciones contraindicadas

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), irreversibles, no selectivos

Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que recibían un ISRS en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa irreversible (IMAO) y en pacientes que han dejado de tomar un ISRS y han iniciado tratamiento con un IMAO. En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Citalopram no se debe administrar en combinación con un IMAO no selectivo irreversible. El tratamiento con Citalopram se puede iniciar 14 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO irreversible. Debe respetarse un descanso mínimo de 7 días entre la discontinuación del tratamiento con Citalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo irreversible.

Pimozida

La co-administración de una única dosis de pimozida 2 mg en pacientes tratados con citalopram racémico 40 mg/día durante 11 días causó aumento del área bajo la curva y

el $C_{m\acute{a}x}$ de pimozida, aunque no fue consistente a lo largo de todo el estudio. La co-administración de pimozida y Citalopram resultó en un aumento promedio del intervalo QTc de aproximadamente 10 milisegundos. Debido a la interacción observada a bajas dosis de pimozida, la administración concomitante de Citalopram y pimozida está contraindicada.

Combinaciones que requieren precaución de uso

Inhibidor selectivo reversible de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, no se recomienda la combinación de Citalopram con un inhibidor de la MAO-A, como moclobemida. Si la combinación fuera necesaria, debería iniciarse con la dosis mínima recomendada y la monitorización clínica debería reforzarse.

El tratamiento con Citalopram puede iniciarse por lo menos un día después de haber discontinuado el tratamiento con el IMAO reversible moclobemida.

Selegilina

En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico

Medicamentos serotoninérgicos

La administración conjunta con fármacos serotoninérgicos (p.ej. tramadol, sumatriptán) puede provocar un síndrome serotoninérgico.

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo

Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo, por lo cual se recomienda precaución cuando se administra concomitantemente con otros fármacos capaces de disminuirlo, por ejemplo: antidepresivos (tricíclicos, ISRS), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol.

Litio. Triptófano.

Se ha informado de casos de potenciación de efectos, cuando los ISRS se han administrado con litio o triptófano, por lo que la administración concomitante de ISRS con estos fármacos debe realizarse con precaución.

Hierba de San Juan (hipérico)

La administración concomitante de ISRS con medicamentos fitoterápicos que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas.

Anticoagulantes. Antiagregantes.

La administración concomitante de Citalopram con anticoagulantes orales puede alterar la acción anticoagulante de estos últimos. En consecuencia, se recomienda controlar cuidadosamente a los pacientes que están recibiendo una terapia anticoagulante cuando se inicia o discontinúa el tratamiento con Citalopram.

La administración concomitante con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede aumentar la tendencia al sangrado.

Alcohol

Aunque no cabe esperar interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre el Citalopram y el etanol, al igual que con otros fármacos psicoactivos, no se aconseja la combinación de Citalopram con alcohol.

Interacciones farmacocinéticas

Influencia de otros productos medicinales en la farmacocinética del Citalopram

El metabolismo de Citalopram está mediado principalmente por CYP2C19. También CYP3A4 y CYP2D6 pueden contribuir en menor grado a su metabolismo. El metabolismo de su mayor metabolito, el desmetil-citalopram, parece ser parcialmente catalizado por el CYP2D6.

La administración conjunta de fármacos que inhiben el CYP2C19, puede conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de Citalopram. Se recomienda precaución con la utilización conjunta de tales medicamentos, por ejemplo: omeprazol. Podría ser necesaria una reducción de la dosis de Citalopram.

La administración conjunta de citalopram racémico con cimetidina (inhibidor enzimático general moderadamente potente) aumentó las concentraciones plasmáticas del citalopram racémico (aumento de 43% en la $C_{\text{máx}}$).

Por lo tanto, se debe tener precaución en el nivel superior del intervalo de dosis de Citalopram cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de CYP2C19 (por ejemplo: omeprazol, fluoxetina, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) y con cimetidina. Podría ser necesaria una reducción de la dosis de Citalopram sobre la base de un criterio clínico.

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

Efecto del Citalopram en la farmacocinética de otros fármacos

El Citalopram es un inhibidor moderado de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando se administren conjuntamente otros fármacos cuyo metabolismo sea catalizado por esa enzima y que tengan un rango terapéutico estrecho tales como flecainida, propafenona y metoprolol, o algunos fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central que son metabolizados principalmente por la CYP2D6, por ejemplo antidepresivos como desipramina, clomipramina y nortriptilina, o antipsicóticos como risperidona, tioridazina y haloperidol. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación. La coadministración de Citalopram con desipramina o metoprolol duplicó las concentraciones plasmáticas de estos dos sustratos de la CYP2D6.

Estudios in vitro han demostrado que Citalopram puede ocasionar una débil inhibición de CYP2C19. Se recomienda precaución en la utilización concomitante de fármacos que son metabolizados por CYP2C19.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD

Basado en los resultados de los estudios de toxicidad en reproducción (segmento I, II y III), no existe especial preocupación por el uso de Citalopram en mujeres fértiles. Citalopram aparece en la leche en pequeñas concentraciones.

Estudios de embriotoxicidad en ratas con dosis de 56 mg/kg/día, la cual ocasiona toxicidad materna, demostró anomalía ósea en la región de la columna vertebral y costillas. El nivel plasmático materno resultó 2-3 veces la concentración terapéutica en el hombre. Citalopram no tuvo efectos sobre la fertilidad, el embarazo y el desarrollo postnatal en ratas pero disminuyó el peso de las crías al nacimiento. Citalopram y sus metabolitos alcanzaron concentraciones fetales 10-15 veces el nivel plasmático materno. La experiencia clínica del uso en mujeres embarazadas y durante la lactancia es limitada.

Citalopram no posee potencial mutagénico ni carcinogénico.

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA**Embarazo**

La experiencia clínica sobre el uso de Citalopram durante el embarazo es limitada. Por lo tanto, se desaconseja su administración a menos que el médico tratante considere que el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

El uso de ISRS durante el tercer trimestre del embarazo puede ocasionar efectos tales como trastornos neuro-conductuales en el recién nacido.

Los siguientes efectos se reportaron en neonatos de madres a las que se les administró ISRS hasta el momento del nacimiento: distrés respiratorio, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura corporal, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hiperreflexia. Éstos podrían indicar efectos serotoninérgicos como así también síndrome de supresión. La administración de los ISRS no deben ser discontinuados abruptamente si son utilizados durante el embarazo.

Lactancia

El Citalopram es excretado a través de la leche materna. Se estima que el lactante recibe aproximadamente 5 % de su peso en relación a la dosis diaria materna (en mg/kg). No se han observado o, tan sólo mínimos eventos han sido observados en los lactantes tales como somnolencia, disminución del apetito y pérdida de peso en asociación con la lactancia de madres en tratamiento con Citalopram. Sin embargo, la información existente es insuficiente para evaluar el riesgo sobre el lactante. No debe utilizarse. Si el médico considera necesario su empleo suspenderá la lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

Citalopram no deteriora la función intelectual y actividad psicomotora del paciente.

No obstante, al igual que con otros fármacos psicoactivos, se recomienda advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que se afecte su capacidad para manejar vehículos u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana del tratamiento y habitualmente disminuyen en intensidad y frecuencia con la continuación del mismo.

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas en estudios doble ciego controlados con placebo. Las frecuencias especificadas no están corregidas respecto al placebo y se agrupan en las siguientes categorías de incidencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Ocasionales ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) Muy raras ($< 1/10.000$, o de incidencia desconocida)



Sistema inmunitario

Ocasionales: reacciones alérgicas.

Metabolismo y nutrición

Frecuentes: pérdida del apetito.

Ocasionales: apetito aumentado.

Psiquiátricas

Frecuentes: agitación, disminución de la libido, estados confusionales, sueños anormales, nerviosismo, ansiedad, problemas de concentración, anorgasmia femenina.

Ocasionales: euforia.

Sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia (14%), insomnio (15%).

Frecuentes: cefalea, temblor, parestesias.

Ocasionales: síncope.

Organos de los sentidos

Ocasionales: midriasis, acúfenos.

Cardiovasculares

Frecuentes: taquicardia.

Ocasionales: bradicardia, hipotensión ortostática.

Respiratorias

Frecuentes: bostezos, rinitis

Ocasionales: tos, disnea

Gastrointestinales

Muy frecuentes: sequedad bucal (16%), náuseas (15%)

Frecuentes: diarrea, vómitos, dispepsia, sialorrea, dolor abdominal.

Hepatobiliares

Raras: hepatitis.

Piel y tejido subcutáneo

Muy frecuentes: aumento de la sudoración (10%)

Frecuentes: prurito, erupción cutánea

Ocasionales: fotosensibilidad, alopecia, urticaria

Musculoesqueléticas

Frecuentes: mialgias.

Aparato genitotourinario

ES

LABORATORIOS BAGÓ
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
Ma. 11 742

LABORATORIOS BAGÓ S.A. 16
NADIM...
CO-DIRECTORA...
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

Frecuentes: retención urinaria, impotencia sexual, alteraciones o ausencia de la eyaculación, menorragia, metrorragia.

Generales

Frecuentes: astenia, agotamiento, fatiga, apatía.

Ocasionales: edemas.

Exámenes de laboratorio

Ocasionalmente: elevación de enzimas hepáticas

En los estudios comparativos doble ciego realizados con los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, Citalopram se asoció significativamente con mayor frecuencia de náuseas y alteraciones en la eyaculación, pero con mucha menor frecuencia de sequedad bucal, aumento de la sudoración, constipación, temblor, vértigo, somnolencia, alteraciones de la acomodación, hipotensión ortostática, palpitaciones y alteraciones del gusto.

Experiencia post-marketing**Sistema inmunitario**

Reacciones anafilácticas.

Alteraciones endocrinas

Secreción inadecuada de hormona antidiurética (incidencia aumentada en los pacientes de edad avanzada)

Metabolismo y nutrición

Hiponatremia (incidencia aumentada en los pacientes de edad avanzada)

Psiquiátricas

Ansiedad, sentimiento de despersonalización, crisis de pánico, manía, alucinaciones.

Sistema nervioso

Extrapiramidalismo, crisis convulsivas, convulsiones de tipo gran mal, síndrome serotoninérgico.

Cardiovasculares

Prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares, incluida la torsión de puntas.

Con posterioridad a la introducción en el mercado, se han reportado casos de prolongación del intervalo QT y de arritmias ventriculares, incluida la torsión de puntas, predominantemente en pacientes de sexo femenino, con hipokalemia, con prolongación

del intervalo QT preexistente o con otras enfermedades cardíacas (ver "CONTRAINDICACIONES", "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO", "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").

Organos de los sentidos

Alteraciones visuales.

Respiratorias

Epistaxis.

Gastrointestinales

Hemorragia gastrointestinal.

Hepatobiliares

Pancreatitis.

Piel y tejido subcutáneo

Reacciones de hipersensibilidad, equimosis, angioedema.

Musculoesqueléticas

Artralgias.

Aparato genitourinario

Galactorrea, priapismo.

Efecto de clase

Estudios epidemiológicos, principalmente realizados en pacientes mayores de 50 años de edad que estaban recibiendo ISRS y antidepresivos tricíclicos mostraron un incremento de fracturas óseas. El mecanismo relacionado con este evento es desconocido.

SOBREDOSIFICACIÓN**Síntomas**

Los casos considerados relacionados sólo al Citalopram muestran el siguiente patrón. A dosis por debajo de 600 mg podría observarse síntomas leves de náuseas, mareos, vómitos, taquicardia, temblor, somnolencia; a dosis mayores a 600 mg podrían ocurrir convulsiones dentro de las pocas horas posteriores a la ingestión. Otros síntomas usualmente observados con la sobredosis de Citalopram, solo o en combinación con otras drogas y/o alcohol incluyen sudoración y taquicardia sinusal. Raramente se observó amnesia, confusión, coma, convulsiones, hiperventilación, cianosis,

rabdomiólisis, cambios en el electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT, ritmo nodal, arritmia ventricular y un posible caso de torsión de puntas. Se han reportado muy pocos casos fatales.

Tratamiento

No hay antídoto específico. El tratamiento es sintomático y de soporte. El lavaje gástrico y el uso de carbón activado debería realizarse tan pronto como sea posible después de la ingestión. Se recomienda observar cuidadosamente al paciente y controlar los signos cardíacos y vitales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro Toxicológico, en especial:

- ✓ **Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247**
- ✓ **Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115**
- ✓ **Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

PRESENTACIONES: Envases conteniendo 14, 28, 50, 100, 504 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30°C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, "Humorap" DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud".

Certificado Nº: 49.609



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, Nº1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

19

“Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”.

Fecha de última revisión:

Prospecto aprobado por la ANMAT Disp. No.

