



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

DISPOSICIÓN N° **7756**

BUENOS AIRES, **18 DIC 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022670-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROEMMERS S.A.C.I.F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto ZENTIUS / CITALOPRAM, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CITALOPRAM, 10 mg; 20 mg; 40 mg; SOLUCIÓN, CITALOPRAM 0,2 g/100 ml; GOTAS ORALES 40 mg/ml, autorizado por el Certificado N° 42.687.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 472 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

cy. [Handwritten signature]



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

DISPOSICIÓN N° **7756**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1.490/92 y N° 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 319 a 351, 360 a 392 y 401 a 433, e información para el paciente de fojas 352 a 359, 393 a 400 y 434 a 441, desglosando de fojas 319 a 336, 337 a 357 y 352 a 359, para la Especialidad Medicinal denominada ZENTIUS / CITALOPRAM, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CITALOPRAM 10 mg; 20 mg; 40 mg; SOLUCIÓN, CITALOPRAM 0,2 g/100 ml; GOTAS ORALES 40 mg/ml, propiedad de la firma ROEMMERS S.A.C.I.F., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.687 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el



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

DISPOSICIÓN N° **7756**

paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-022670-11-5

DISPOSICIÓN N°

nc

7756


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.





INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA - PSI IV

ZENTIUS
CITALOPRAM

Comprimidos recubiertos – Solución

Vía oral

FÓRMULAS

Comprimidos recubiertos 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Citalopram (como Citalopram Bromhidrato) 10,000 mg; *Excipientes:* Lactosa 44,500 mg, Almidón de maíz 35,000 mg, Estearato de magnesio 1,000 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 1,782 mg; Dióxido de titanio 0,840 mg; Triacetina 0,375 mg; Azul patente V laca alumínica 0,0015 mg; Amarillo de Quinolina laca alumínica 0,0015 mg.

Comprimidos recubiertos 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Citalopram (como Citalopram Bromhidrato) 20,00 mg; *Excipientes:* Copovidona 2,000 mg; Crospovidona 3,000 mg; Celulosa microcristalina 98,700 mg; Estearato de magnesio 1,300 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 3,000 mg; Dióxido de titanio 1,400 mg; Triacetina 0,565 mg; Azul patente V laca alumínica 0,018 mg; Amarillo de quinolina, laca alumínica 0,017 mg.

Comprimidos recubiertos 40 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Citalopram (como Citalopram Bromhidrato) 40,00 mg; *Excipientes:* Lactosa 134,800 mg, Almidón de maíz 70,000 mg, Estearato de magnesio 5,200 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 4,752 mg; Dióxido de titanio 2,240 mg; Triacetina 1,000 mg; Azul patente V laca alumínica 0,004 mg; Amarillo de Quinolina laca alumínica 0,004 mg.

Solución

Cada 100 ml contiene:

Citalopram (como bromhidrato) 0,200 g; *Excipientes:* Propilenglicol 35,000 g; Sorbitol 70% 6,000 g; Metilparabeno 0,120 g; Propilparabeno 0,020 g; Esencia de menta líquida 0,050 g; Agua purificada csp 100,000 ml.

JUSTO G. SANTOLI
APODERADO

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo (Clasificación ATC N06 AB04).

INDICACIONES

ZENTIUS está 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 y, en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). (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).

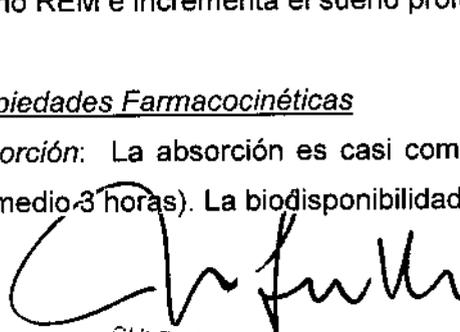
El Citalopram no posee o tiene muy baja afinidad a una serie de receptores, como ser 5-HT_{1A}, 5-HT₂, receptores dopaminérgicos D₁ y D₂ y los receptores alfa₁, alfa₂, beta adrenérgicos, histaminérgicos H₁, colinérgicos muscarínicos, benzodiazepínicos y opioides. Una serie de ensayos funcionales "in 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%.



GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

ROEMMERS SAICF
JOSÉ LINA DIANGELO
FARMACÉUTICA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA Nº 12.663

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.

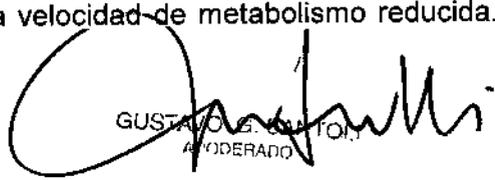
Biotransformación: El Citalopram es metabolizado a los metabolitos activos demetil-citalopram, didemetil-citalopram, óxido-N-citalopram y un derivado del ácido propiónico deaminado inactivo. Todos los metabolitos activos son también ISRS, aunque más débiles que la droga madre. El Citalopram no modificado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

Eliminación: La vida media ($T_{1/2 \beta}$) 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.

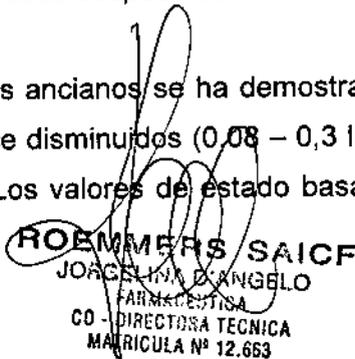
El Citalopram es principalmente excretado por vía hepática (85%) y el restante (15%) a través de los riñones. Aproximadamente un 12-23% de la dosis diaria es excretada en la orina como Citalopram no modificado. El clearance hepático (residual) es aproximadamente de 0,3 litros/minuto y el clearance renal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

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, es esperar de ser 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



GUSTAVO G. MONTOLI
AUTORIZADO



ROEMMERS SAICF
JOCELYN D'ANGELO
FARMACÉUTICA
CD - DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA Nº 12.653

más altos en los pacientes ancianos que los observados en pacientes jóvenes, tratados con la misma dosis. La dosis máxima recomendada es 20 mg/día.

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 y 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. En estos pacientes la dosis máxima recomendada es 20 mg/día. Actualmente no hay información disponible para el tratamiento de pacientes con función renal severamente reducida (clearance de creatinina < 20 ml/min). No se recomienda ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

ZENTIUS Solución: 5 ml = 10 mg

Pacientes Adultos

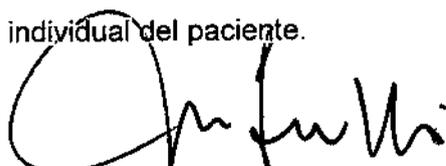
Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor

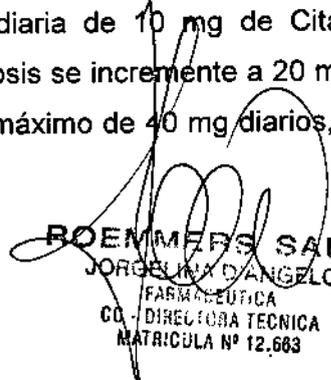
Se administra como única dosis diaria de 20 mg de Citalopram, generalmente con un incremento de dosis a 40 mg/día en un intervalo no inferior a una semana. No se recomiendan dosis superiores a 40 mg/día debido al riesgo de prolongación del intervalo QT. Además, la respuesta a las dosis mayores no demostró una ventaja significativa sobre la de 40 mg/día. Se debe administrar una vez por día, en la mañana o tarde, independiente de la ingesta.

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.

AS


GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO


ROEMMERS SAICF
JORGE LINA D'ANGELO
FARMACÉUTICA
CO. - DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA Nº 12.683

Tratamiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC)

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

Pacientes Ancianos (mayores a 65 años de edad)

La dosis máxima recomendada en pacientes ancianos es de 20 mg/día.

Niños y Adolescentes (menores a 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 Empleo).

Pacientes con Insuficiencia Renal

En los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.

No se dispone de información sobre el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal severamente reducida (Clearance creatinina <20 ml/minuto).

No se recomienda ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

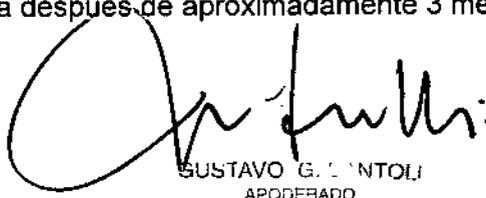
Pacientes con Insuficiencia Hepática

La dosis máxima en pacientes con función hepática reducida no debe superar los 20 mg/día. Citalopram debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

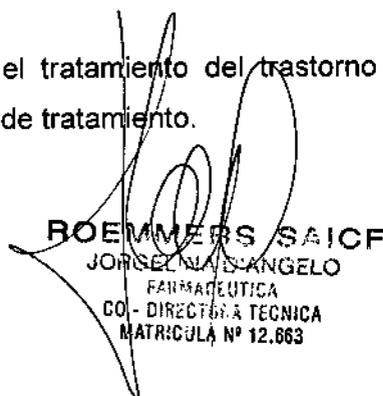
Duración del Tratamiento

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.



GUSTAVO G. LANTOLI
APODERADO



ROEMMERS SAICF
JORGE N. SPANGELO
FARMACÉUTICA
CO. - DIRECCIÓN TÉCNICA
MATRÍCULA Nº 12.663



La discontinuación de la terapia con Citalopram debe realizarse gradualmente a lo largo de 2 semanas.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Citalopram se administra como única dosis diaria, por la mañana o tarde, independiente de la ingesta.

CONTRAINDICACIONES

Citalopram está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o a algunos de sus componentes.

Pacientes con prolongación congénita del QT, QT prolongado preexistente o pacientes en tratamiento con otros medicamentos que prolonguen el QT.

Está contraindicado el uso concomitante con inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO). Se han reportado casos serios y a veces fatales de reacciones en pacientes que estaban recibiendo un inhibidor selectivo de la recaptación de Serotonina (ISRS) en combinación con un inhibidor de la mono-amino oxidasa (IMAO), incluyendo el inhibidor selectivo IMAO-B Selegilina y el IMAO reversible Moclobemida, tales como hipertemia, rigidez, mioclonus, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios del estado mental que incluyen agitación extrema a delirio y coma. Estas reacciones han sido también observadas en pacientes que habían recientemente discontinuado el tratamiento con un ISRS y habían comenzado el tratamiento con un IMAO.

Algunos casos presentaban características semejantes al síndrome neuroléptico maligno. Asimismo, limitados datos en animales sobre los efectos del uso combinado de ISRS e IMAO sugieren que estos fármacos pueden actuar sinérgicamente elevando la presión sanguínea y evocar conducta excitatoria.

El tratamiento con Citalopram debe instaurarse después de 14 días de haber discontinuado el tratamiento con un IMAO. El tratamiento con IMAO puede iniciarse 14 días después de haberse discontinuado el tratamiento con Citalopram.

Tratamiento concomitante con pimozida (ver Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacción).



GUSTAVO C. SANTOLI
APODERADO



ROEMMERS SAICF
JORGE LINA D'ANGELO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA N° 12.663



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.

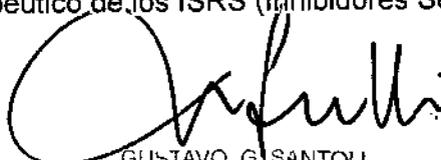
Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, 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 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 descriptos 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.

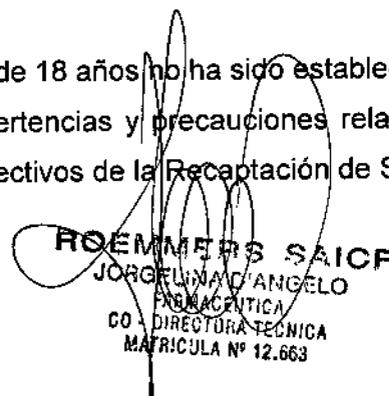
Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

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).



GUSTAVO G. SANTOLLI
APODERADO



ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACÉUTICA
CO. DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.663

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 (> 65 años) y pacientes con insuficiencia renal: La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.

Tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática y/o renal (ver Posología y Forma de Administración).

Uso concomitante con Inhibidores de la Monoamino-Oxidasa

Ver Contraindicaciones.

Ansiedad paradójica

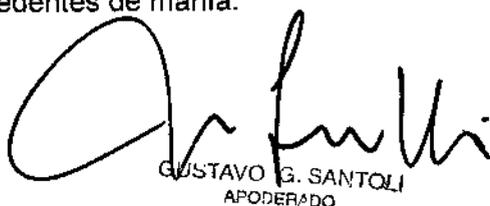
Algunos pacientes con trastornos de pánico pueden presentar un aumento de la ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica normalmente desaparece en el plazo de 2 semanas, durante la continuación del tratamiento. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico (ver Posología y forma de administración).

Hiponatremia

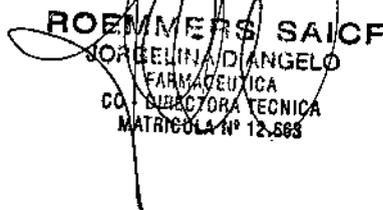
Se han reportado casos de hiponatremia en asociación con el tratamiento con Citalopram, probablemente debido a la inapropiada secreción de la hormona antidiurética. Los pacientes con estos eventos se recuperaron con la discontinuación del tratamiento.

Manía

En pacientes con enfermedad maníaco-depresivo se podría observar una activación de la fase maníaca. Si el paciente ingresara en una fase maníaca, se deberá discontinuar la administración del Citalopram. Se recomienda administrar con precaución en pacientes con antecedentes de manía.



GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO



ROEMMERS SAICF
NORBELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO. SUBCOTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.683

Convulsiones

Aunque en estudios en animales se ha observado que el Citalopram posee efectos anticonvulsivantes, el Citalopram no ha sido sistemáticamente evaluado en pacientes con desórdenes convulsivos. Al igual que con otros fármacos antidepresivos, se recomienda administrar con precaución en aquellos pacientes con antecedentes de convulsiones.

Síndrome Serotoninérgico

Raramente se ha reportado la ocurrencia de "síndrome serotoninérgico" en pacientes que estaban recibiendo inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS). Una combinación de síntomas, posiblemente incluyendo agitación, confusión, temblor, mioclonias e hipertermia, podrían indicar el desarrollo de esta condición.

Hemorragia

Se han observado anormalidades en el sangrado cutáneo, tal como equimosis y púrpura, con la administración de los ISRS. Se aconseja administrar con precaución en los pacientes que están tomando ISRS, particularmente en concomitancia con drogas conocidas de afectar la función plaquetaria (por ejemplo antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y drogas anti-inflamatorias no esteroideas (AINEs), así como también en pacientes con antecedentes de desórdenes del sangrado (ver Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacción).

Uso en Pacientes con Enfermedades Concomitantes

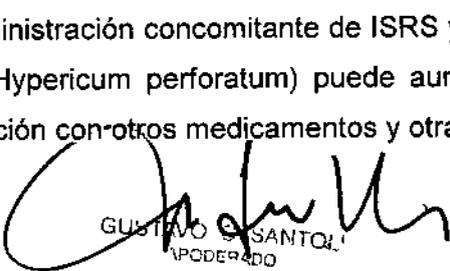
La experiencia clínica con Citalopram en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Es por ello, que se recomienda utilizar con precaución en pacientes con enfermedades o condiciones que producen alteraciones de la respuesta metabólica o hemodinámica.

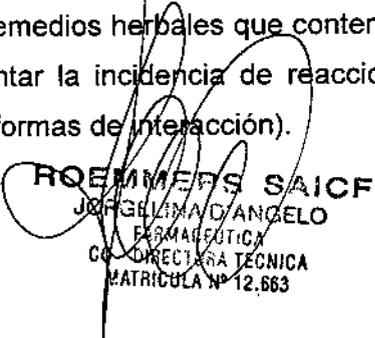
Citalopram no ha sido sistemáticamente evaluado en pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio o de inestabilidad cardíaca.

Hierba de San Juan (también conocido como Hipérico, Corazoncillo)

La administración concomitante de ISRS y remedios herbales 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).

AS


GUSTAVO SANTOL
APODERADO


ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.663

Terapia Electro-Convulsiva

No existen estudios clínicos que establezcan el riesgo o beneficio de utilizar en forma combinada la terapia electro-convulsiva y el Citalopram.

Diabetes

Al igual que con otros antidepresivos, el Citalopram puede modificar la respuesta a la glucosa, requiriéndose un eventual ajuste de dosis de la terapéutica antidiabética en los pacientes diabéticos; además, la enfermedad depresiva por sí misma podría afectar el balance de glucosa de los pacientes.

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).

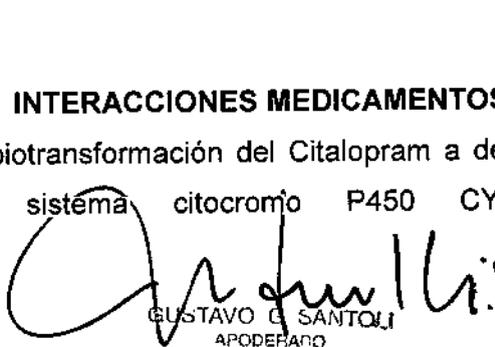
Abuso y Dependencia

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).

El uso de este medicamento en dosis mayores a 40 mg/día puede causar cambios en la actividad eléctrica cardíaca (prolongación del QT), no habiéndose demostrado mayor efectividad en dosis más altas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

La biotransformación del Citalopram a demetil-citalopram es mediada por las iso-enzimas del sistema citocromo P450 CYP2C19 (aproximadamente 60%), CYP3A4



GUSTAVO C. SANTOLI
APODERADO

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACÉUTICA
CO. DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA N° 42.663

(aproximadamente 30%) y CYP2D6 (aproximadamente 10%). El Citalopram y el demetil-citalopram no revelaron un efecto inhibitorio sobre CYP3A4, pero sugirieron ser inhibidores débiles de CYP1A2, CYP2C19 y CYP2D6. Es por esto que es de esperar que el Citalopram posea mínimo efecto inhibitorio sobre el metabolismo in vivo mediado por la Citocromo P450. Sin embargo, como no hay disponible hasta el momento, datos de estudios clínicos farmacocinéticos, se debe tener en consideración la posibilidad que el clearance de Citalopram esté disminuido cuando es administrado con un inhibidor potente de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, fluconazol o eritromicina), o un potente inhibidor de CYP2C19 (por ejemplo omeprazol). Los niveles de Citalopram en estado de equilibrio no resultaron significativamente diferentes en metabolizadores pobres y en metabolizadores extensivos 2D6, después de la administración de Citalopram a dosis múltiple, sugiriendo que es improbable que la co-administración de Citalopram con una droga que inhibe al CYP2D6, posea efectos clínicamente significativos sobre el metabolismo del Citalopram.

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 Cmax 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 msegundos. Debido a la interacción observada a bajas dosis de pimozida, la administración concomitante de citalopram y pimozida está contraindicada.

Alcohol:

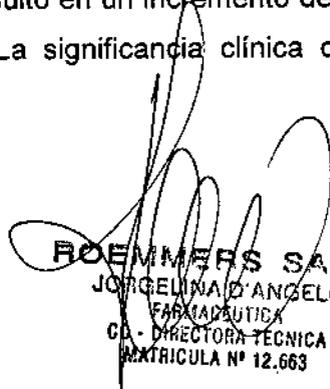
Estudios clínicos no revelaron interacciones farmacodinámicas adversas entre el Citalopram y el Alcohol. De todos modos, no se recomienda la combinación de los ISRS y el alcohol.

Cimetidina

Pacientes que habían recibido 40 mg/día de Citalopram durante 21 días en combinación con 400 mg/día de Cimetidina durante 8 días resultó en un incremento del AUC de Citalopram y Cmax de 43% y 39% respectivamente. La significancia clínica de estos hallazgos es desconocida.



GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO



ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CA - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.663

Litio y Triptofano

Estudios de interacción farmacocinética entre el Litio y el Citalopram no revelaron interacciones farmacocinéticas. Tampoco se han encontrado interacciones farmacodinámicas en estudios clínicos realizados con Citalopram, administrado concomitantemente con el Litio. Puesto que el Litio puede intensificar los efectos serotoninérgicos del Citalopram, la administración concomitante de Citalopram con estas drogas debería ser realizada con precaución. Los niveles plasmáticos de Litio deben ser controlados ajustándose la dosis de Litio, siguiendo lineamientos clínicos apropiados.

Metoprolol

Un estudio de interacción farmacocinética-farmacodinámica sobre la administración concomitante de Citalopram y Metoprolol (un sustrato de CYP2D6) demostró el incremento en dos veces de las concentraciones de Metoprolol, sin observarse incremento estadísticamente significativo respecto al efecto del Metoprolol sobre la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca en voluntarios sanos.

Drogas Serotoninérgicas

La co-administración de Citalopram con drogas serotoninérgicas (por ejemplo Tramadol, Sumatriptan) podría ocasionar la intensificación de los efectos asociados a la 5-HT.

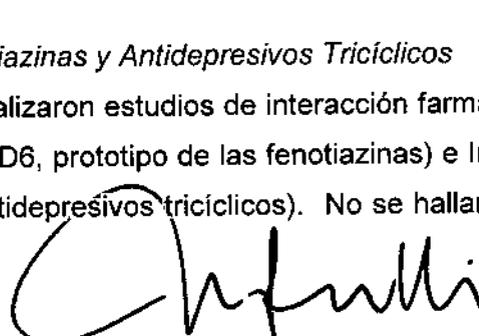
Hierba de San Juan (también conocido como Hipérico o Corazoncillo)

Interacciones dinámicas podrían producirse tras la administración concomitante de los ISRS y la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, también conocido como Hipérico o Corazoncillo), resultando en un incremento de efectos indeseables.

Estudios de interacción farmacocinética han demostrado que durante el tratamiento con Citalopram, se produce sólo una débil inhibición de la esparteína oxigenasa (CYP2D6), mientras que la mefenitoína oxigenasa (CYP2C19) no fue influenciada por el tratamiento con Citalopram.

Fenotiazinas y Antidepresivos Tricíclicos

Se realizaron estudios de interacción farmacocinética con Levomepromazina (inhibidor de la CYP2D6, prototipo de las fenotiazinas) e Imipramina (inhibidor parcial de CYP2D6, prototipo de antidepresivos tricíclicos). No se hallaron interacciones farmacocinéticas de importancia



GUSTAVO G. SANTOLAJ
FARMACÓLOGO

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CD - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663

clínica. Sin embargo, la concentración de la desipramina, metabolito de la imipramina, se incrementó en aproximadamente un 50%. De todos modos, se recomienda co-administrar con precaución Citalopram con antidepresivos tricíclicos.

Warfarina

Un estudio de interacción del Citalopram con la Warfarina (sustrato de CYP3A4 y CYP2C9) demostró que es improbable que el Citalopram tenga algún efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la Warfarina.

Digoxina

En un estudio de interacción farmacocinética, el Citalopram no causó ningún cambio en la farmacocinética de la Digoxina.

Carbamazepina

Un estudio de interacción a dosis múltiple de Carbamazepina (sustrato de CYP3A4) y Citalopram demostró que es improbable que el Citalopram posea algún efecto sobre la farmacocinética de la Carbamazepina y su metabolito epóxido de carbamazepina. Aunque los niveles plasmáticos de Citalopram no se vieron afectados, se debe tener en consideración la posibilidad que la carbamazepina puede incrementar el clearance del Citalopram, si estas dos drogas son co-administradas.

Clozapina

El Citalopram no ocasionó cambios significativos en el nivel plasmático de la Clozapina (sustrato de CYP1A2) durante la co-administración.

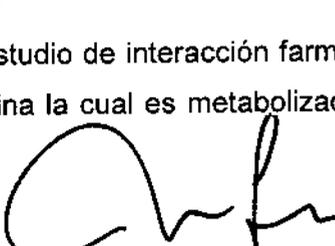
Ketoconazol

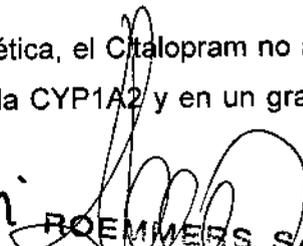
La co-administración de Ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4) no modificó la farmacocinética del Citalopram.

Teofilina

En un estudio de interacción farmacocinética, el Citalopram no afectó la farmacocinética de la Teofilina la cual es metabolizada por la CYP1A2 y en un grado menor por la CYP2E1 y CYP3A.

As


GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO


ROEMMERS SAICF
JOSEFINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
COL. DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663

Triazolam

No se observó interacción farmacocinética entre el Citalopram y sustrato de CYP3A4 Triazolam.

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 maternal demostró anomalía ósea en la región de la columna vertebral y costillas. El nivel plasmático maternal 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 maternal. 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

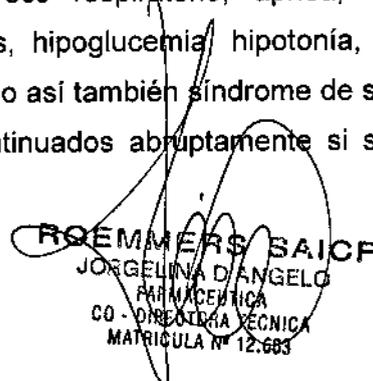
La experiencia clínica sobre el uso de Citalopram durante el embarazo es limitada. Por lo tanto, se desaconseja su administración a menos que el médico tratante considere que el potencial beneficio justifica el potencial riesgo hacia el feto.

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: distress respiratorio, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura corporal, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hiperreflexia. Estos 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.



JUSTAVO G. SANTOLI
AF 02EPADG



ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECCION TECNICA
MATRICULA N° 12.683



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.

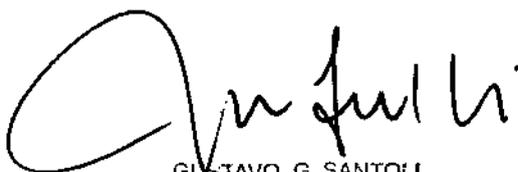
EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

El Citalopram no deteriora la función intelectual y actividad psicomotora del paciente. No obstante, en los pacientes a quienes se prescribe medicación psicotrópica puede esperarse que tengan alguna alteración en la capacidad de concentración y atención general, y deberían ser advertidos sobre su capacidad para manejar vehículos u operar maquinarias.

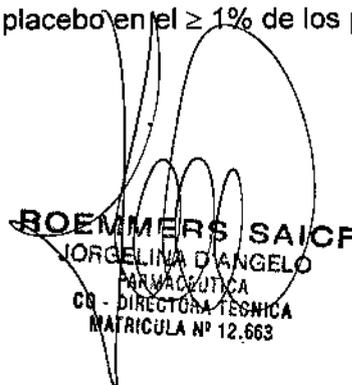
EVENTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas observadas más comúnmente con el uso de Citalopram (N=1346) en estudios doble ciego controlado con placebo y no presentes en una incidencia igual en los pacientes tratados con placebo (N=545), fueron: sudoración incrementada, sequedad bucal, agitación, anorexia, impotencia, disminución de la libido, somnolencia, bostezos, náuseas, desórdenes en la eyaculación, falta de eyaculación y anorgasmia femenina. La incidencia de cada uno de ellos en exceso sobre el placebo es baja ($\leq 10\%$). Se observó una relación dosis-respuesta para las siguientes reacciones: sudoración incrementada, sequedad bucal, insomnio, somnolencia, diarrea, náuseas y fatiga.

La tabla indica el porcentaje de reacciones adversas asociadas al Citalopram y, observadas en estudios clínicos doble ciego controlados con placebo en el $\geq 1\%$ de los pacientes:



GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO



ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACÉUTICA
CG - DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.663



Terminología OMS-ART	Citalopram (%)	Placebo (%)	Dosis - Respuesta
General			
Fatiga	5,5	3,7	Si
Desórdenes Gastrointestinales			
Diarrea	7,9	6,2	Si
Náuseas	22,2*	14,1	Si
Desórdenes Psiquiátricos			
Anorexia	3,9*	1,5	
Agitación	2,9*	1,3	
Insomnio	13,8	12,8	Si
Libido Disminuida	2,2*	0,4	
Somnolencia	16,2*	9	Si
Bostezos	1,9*	0,2	
Desórdenes del Sistema Nervioso Autónomo			
Sequedad Bucal	18,6*	13,6	Si
Sudoración incrementada	12,1*	8,3	Si
Urogenital			
Impotencia	3,0*	0,4	
Desórdenes en la eyaculación	2,4*	-	
Falta de eyaculación	4,2*	0,9	
Anorgasmia femenina	2,5*	-	Si

Número de pacientes Citalopram/ Placebo = 1346 / 545

* Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

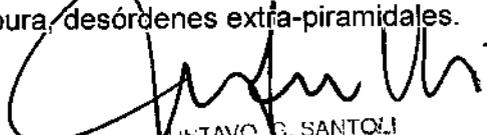
Dosis – Respuesta = relación dosis – respuesta estadísticamente significativa.

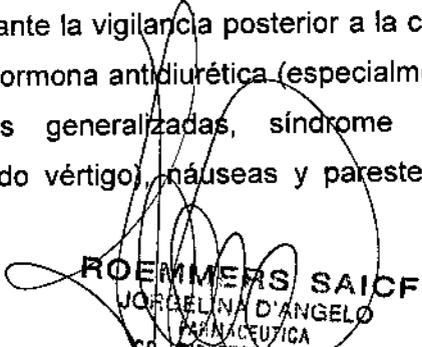
La siguiente lista de reacciones adversas ha sido determinada en los estudios clínicos y durante la vigilancia posterior a la comercialización.

Comunes ($> 1/100$, $< 1/10$): todas reveladas en estudios clínicos; la frecuencia está corregida por el placebo: fatiga, sudoración incrementada, sequedad bucal, agitación, pérdida del apetito, insomnio, disminución de la libido, somnolencia, bostezos, diarrea, náuseas, impotencia, desórdenes de la eyaculación, orgasmo anormal (femenino).

Muy Raras ($< 1/10000$): todas reveladas durante la vigilancia posterior a la comercialización: Hiponatremia, secreción inapropiada de la hormona antidiurética (especialmente en mujeres ancianas), hipersensibilidad, convulsiones generalizadas, síndrome serotoninérgico, síndrome de supresión (mareos (excluyendo vértigo), náuseas y parestesia), equimosis, púrpura, desórdenes extra-piramidales.




GUSTAVO E. SANTOLI
 MEDICINERO


ROEMMERS SAICF
 JOSEFINA D'ANGELO
 FARMACEUTICA
 CO-DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA Nº 12.663

SOBREDOSIFICACION

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, rabdomiolisis, cambios en el electrocardiograma (incluyendo prolongación de la onda QT, ritmo nodal, arritmia ventricular y un posible caso de Torsade de pointes). Se han reportado muy pocos casos fatales.

Tratamiento

No hay antídoto específico. El tratamiento es sintomático y de soporte. El lavado 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 los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

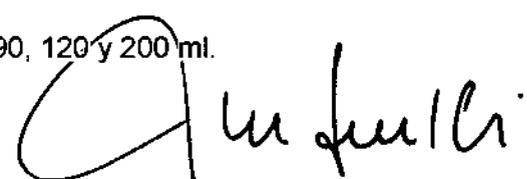
ZENTIUS 10 Comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos. Envases conteniendo 100 comprimidos recubiertos para uso hospitalario.

ZENTIUS 20 Comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos. Envases conteniendo 255 y 510 comprimidos recubiertos para uso hospitalario.

ZENTIUS 40 Comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos. Envases conteniendo 100 comprimidos recubiertos para uso hospitalario.

ZENTIUS Solución: Envases conteniendo 60, 90, 120 y 200 ml.


ROEMMERS SAICF
JORELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO. DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.653


GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO



ORIGINAL 7 5 6



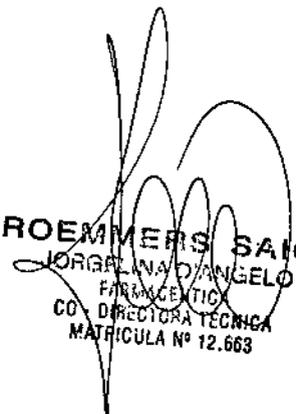
"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

**PRODUCTO MEDICINAL. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30° C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°: 42.687
Director Técnico: Mirta Beatriz Fariña - Farmacéutica

LABORATORIO ROEMMERS S.A.I.C.F.
Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires.
Información a Profesionales y Usuarios ☎ 0-800-333-5658
www.roemmers.com.ar


GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO


ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACÉUTICA
CO. DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 12.663





7750
ORIGINAL



INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA . PSI IV

Zentius
Citalopram
Gotas orales

FÓRMULAS

Cada mL contiene: Citalopram (como Citalopram Clorhidrato) 40,00 mg. Excipientes: Metilparabeno 1,20 mg; Propilparabeno 0,20 mg; Hidroxietilcelulosa 2,00 mg; Alcohol etílico 0,072 g; Sacarina sódica 0,50 mg; Esencia de frambuesa 5,00 mg; Hidróxido de sodio o Acido clorhídrico c.s.; Agua purificada c.s.p. 1 mL.
Contiene Alcohol etílico 7,2% p/v.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo (Clasificación ATC N06 AB04).

INDICACIONES

Zentius está 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 y, en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). (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.

JUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

ROEMMERS SAICF
JORCELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.663

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%. La biodisponibilidad de las gotas un 25% mayor que las de los comprimidos.

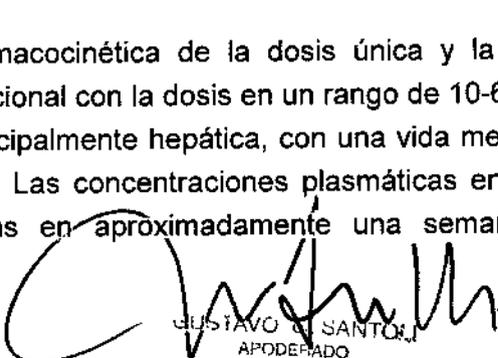
Distribución: El volumen aparente de distribución es aproximadamente 12 – 17 litros/kg. La unión a proteínas plasmáticas está por debajo del 80% para el Citalopram y sus principales metabolitos.

Biotransformación: El Citalopram es metabolizado a los metabolitos activos demetil-citalopram, didemetil-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 demetil-citalopram y didemetil-citalopram son generalmente del 30-50% y del 5-10% a las concentraciones del Citalopram, respectivamente. La biotransformación del Citalopram a demetil-citalopram está mediada por la CYP2C19 (aproximadamente 60%), CYP3A4 (aproximadamente 30%) y CYP2D6 (aproximadamente 10%) (in vitro).

Eliminación: La vida media ($T_{1/2 \beta}$) 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/minutos.

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



GUSTAVO A. SANTORI
APODERADO

ROEMMERS SAICF
JOSCELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO. DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663



ORIGINAL

7756



acumulación del Citalopram en plasma, basado en la vida media, es esperar de ser 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. La dosis máxima recomendada de Citalopram gotas es 16 mg/día.

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 y 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. En estos pacientes la dosis máxima recomendada de Citalopram gotas es 16 mg/día. Actualmente no hay información disponible para el tratamiento de pacientes con función renal severamente reducida (clearance de creatinina < 20 ml/min). No se recomienda ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Cada ml contiene 7,2% p/v de alcohol etílico.

La posología debe ser determinada individualmente y adaptada al cuadro clínico y cada paciente.

Zentius Gotas 1 ml = 40 mg = 20 gotas

Zentius Gotas 1 gota = 2 mg

La biodisponibilidad de las gotas es un 25% superior a la de los comprimidos recubiertos. Por tal motivo, la posología de las gotas presenta la siguiente equivalencia con la posología de los comprimidos:

Zentius Comprimidos recubiertos	Zentius Gotas
10 mg	8 mg (4 gotas)
20 mg	16 mg (8 gotas)
30 mg	24 mg (12 gotas)
40 mg	32 mg (16 gotas)
60 mg	48 mg (24 gotas)

AS

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATECULA Nº 12.663

Pacientes Adultos

Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor

La dosis inicial para los adultos es de 16 mg (8 gotas) por día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente y de la severidad de la depresión, la dosis puede incrementarse, con intervalos de 2 semanas, a 32 mg (16 gotas) por día. No se recomiendan dosis superiores a 32 mg/día debido al riesgo de prolongación del intervalo QT. Además, la respuesta a las dosis mayores no demostró una ventaja significativa sobre la de 32 mg/día. Se debe administrar una vez por día, en la mañana o tarde, independiente de la ingesta.

Tratamiento del Trastorno de Angustia (trastorno de pánico)

Se recomienda administrar una dosis diaria de 8 mg (4 gotas) durante la primera semana de tratamiento, y luego aumentarla a 16 mg (8 gotas) por día. Generalmente, la dosis óptima se sitúa entre 16 y 24 mg (8 y 12 gotas) por día. La dosis puede posteriormente incrementarse hasta un máximo de 32 mg (16 gotas) por día, dependiendo de la respuesta individual del paciente.

Tratamiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC)

Se recomienda una dosis inicial de 16 mg (8 gotas) por día. En caso de resultar necesario, la dosis puede aumentarse hasta 32 mg (16 gotas) por día. En el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo, la aparición del efecto terapéutico puede demorar hasta 2 a 4 semanas. Por tal motivo, el tratamiento continuado aumenta el éxito terapéutico.

Pacientes Ancianos (mayores a 65 años de edad)

La dosis máxima recomendada en pacientes ancianos es de 16 mg/día.

Niños y Adolescentes (menores a 18 años de edad)

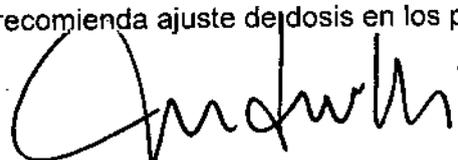
La administración en pacientes menores a 18 años de edad no es recomendable, puesto que no ha sido aún establecida su seguridad y eficacia en esta población (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Pacientes con Insuficiencia Renal

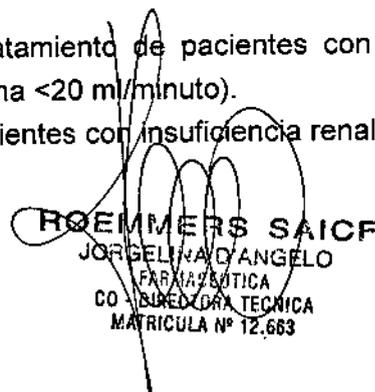
En los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada la dosis máxima recomendada de Citalopram gotas es de 16 mg/día.

No se dispone de información sobre el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal severamente reducida (clearance de creatinina <20 ml/minuto).

No se recomienda ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.



GUSTAVO G. SANTOLI
APODFRACO



ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACIUTICA
CO. LABORATORIA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663



Pacientes con Insuficiencia Hepática

La eliminación de citalopram es más lenta en los pacientes con disminución de la función hepática. Como consecuencia, la dosis máxima diaria no debe superar los 16mg (8 gotas) en pacientes con función hepática reducida.

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, disminuyendo 8 mg (4 gotas) cada una o dos semanas.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Zentius Gotas se administra como dosis única diaria, por la mañana o la tarde, con las comidas o lejos de ellas. Las gotas pueden mezclarse con un poco de agua o jugo de naranja o de manzana.

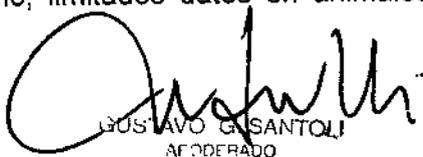
CONTRAINDICACIONES

Citalopram está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o a algunos de sus componentes.

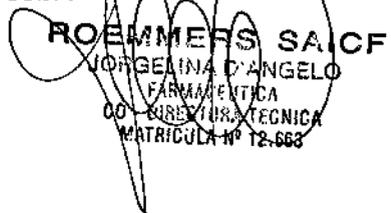
Pacientes con prolongación congénita del QT, QT prolongado preexistente o pacientes en tratamiento con otros medicamentos que prolonguen el QT.

Está contraindicado el uso concomitante con inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO). Se han reportado casos serios y a veces fatales de reacciones en pacientes que estaban recibiendo un inhibidor selectivo de la recaptación de Serotonina (ISRS) en combinación con un inhibidor de la mono-amino oxidasa (IMAO), incluyendo el inhibidor selectivo IMAO-B Selegilina y el IMAO reversible Moclobemida, tales como hipertemia, rigidez, mioclonus, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios del estado mental que incluyen agitación extrema a delirio y coma. Estas reacciones han sido también observadas en pacientes que habían recientemente discontinuado el tratamiento con un ISRS y habían comenzado el tratamiento con un IMAO.

Algunos casos presentaban características semejantes al síndrome neuroléptico maligno. Asimismo, limitados datos en animales sobre los efectos del uso combinado de ISRS e



GUSTAVO GASANTOLI
AFIDERADO



ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACÉUTICA
CO. GUBERNAMENTAL TÉCNICA
MATRICULA N° 12.663



IMAO sugieren que estos fármacos pueden actuar sinérgicamente elevando la presión sanguínea y evocar conducta excitatoria.

El tratamiento con Citalopram debe instaurarse después de 14 días de haber discontinuado el tratamiento con un IMAO. El tratamiento con IMAO puede iniciarse 14 días después de haberse discontinuado el tratamiento con Citalopram.

Tratamiento concomitante con pimozida (ver Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacción).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

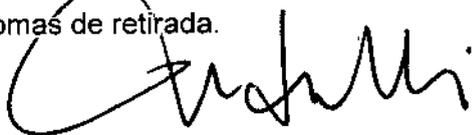
El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye: que la indicación sea hecha por especialistas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

- a) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- b) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

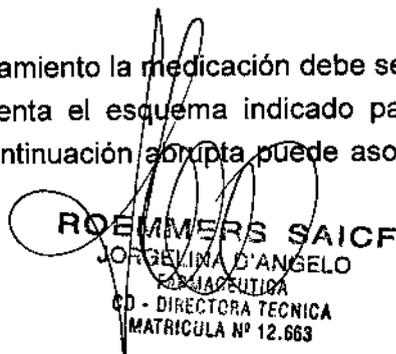
Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, 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 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 descriptos 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 retirada.



GUSTAVO G. SANTOLI
VENEFARM



ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CD - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663

El uso de este medicamento en dosis mayores a 32 mg/día puede causar cambios en la actividad eléctrica cardíaca (prolongación del QT), no habiéndose demostrado mayor efectividad en dosis más altas.

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).

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 leve a moderada: La dosis máxima recomendada es de Citalopram gotas es de 16 mg/día.

Tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, ver Posología y Forma de Administración.

Uso concomitante con Inhibidores de la Monoamino-Oxidasa
Ver Contraindicaciones.

Ansiedad paradójica

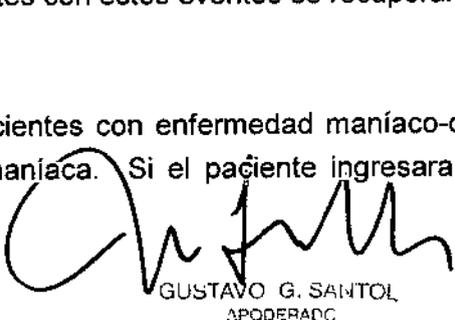
Algunos pacientes con trastornos de pánico pueden presentar un aumento de la ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica normalmente desaparece en el plazo de 2 semanas, durante la continuación del tratamiento. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico (ver Posología y forma de administración).

Hiponatremia

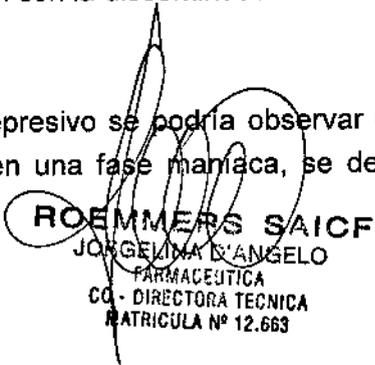
Se han reportado casos de hiponatremia en asociación con el tratamiento con Citalopram, probablemente debido a la inapropiada secreción de la hormona antidiurética. Los pacientes con estos eventos se recuperaron con la discontinuación del tratamiento.

Manía

En pacientes con enfermedad maniaco-depresivo se podría observar una activación de la fase maníaca. Si el paciente ingresara en una fase maníaca, se deberá discontinuar la



GUSTAVO G. SANTOL
APODERADO



ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CC - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663

administración del Citalopram. Se recomienda administrar con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Convulsiones

Aunque en estudios en animales se ha observado que el Citalopram posee efectos anticonvulsivantes, el Citalopram no ha sido sistemáticamente evaluado en pacientes con desórdenes convulsivos. Al igual que con otros fármacos antidepresivos, se recomienda administrar con precaución en aquellos pacientes con antecedentes de convulsiones.

Síndrome Serotoninérgico

Raramente se ha reportado la ocurrencia de "síndrome serotoninérgico" en pacientes que estaban recibiendo inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS). Una combinación de síntomas, posiblemente incluyendo agitación, confusión, temblor, mioclonías e hipertermia, podrían indicar el desarrollo de esta condición.

Hemorragia

Se han observado anomalías en el sangrado cutáneo, tal como equimosis y púrpura, con la administración de los ISRS. Se aconseja administrar con precaución en los pacientes que están tomando ISRS, particularmente en concomitancia con drogas conocidas de afectar la función plaquetaria (por ejemplo antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y drogas anti-inflamatorias no esteroides (AINEs), así como también en pacientes con antecedentes de desórdenes del sangrado (ver Interacciones Medicamentosas 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 utilizar con precaución en pacientes con enfermedades o condiciones que producen alteraciones de la respuesta metabólica o hemodinámica.

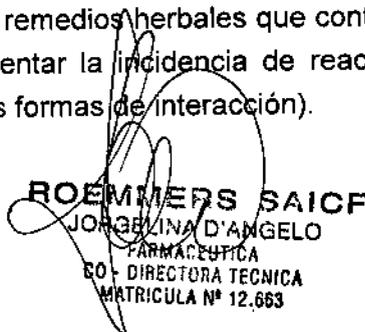
Citalopram no ha sido sistemáticamente evaluado en pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio o de inestabilidad cardíaca.

Hierba de San Juan (también conocido como Hipérico, Corazoncillo)

La administración concomitante de ISRS y remedios herbales 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).



GUSTAVO G. SANVOLI
APROBADO



ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663



Alcohol

Como las gotas contienen alcohol, no debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.

Terapia Electro-Convulsiva

No existen estudios clínicos que establezcan el riesgo o beneficio de utilizar en forma combinada la terapia electro-convulsiva y el Citalopram.

Diabetes

Al igual que con otros antidepresivos, el Citalopram puede modificar la respuesta a la glucosa, requiriéndose un eventual ajuste de dosis de la terapéutica antidiabética en los pacientes diabéticos; además, la enfermedad depresiva por sí misma podría afectar el balance de glucosa de los pacientes.

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).

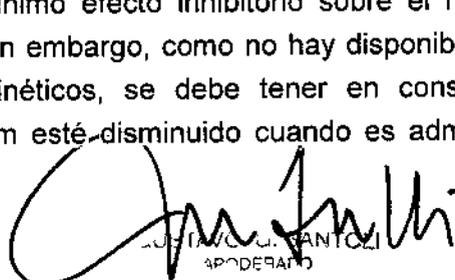
Abuso y Dependencia

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 INTERACCION

La biotransformación del Citalopram a demetil-citalopram es mediada por las iso-enzimas del sistema citocromo P450 CYP2C19 (aproximadamente 60%), CYP3A4 (aproximadamente 30%) y CYP2D6 (aproximadamente 10%). El Citalopram y el demetil-citalopram no revelaron un efecto inhibitorio sobre CYP3A4, pero sugirieron ser inhibidores débiles de CYP1A2, CYP2C19 y CYP2D6. Es por esto que es de esperar que el Citalopram posea mínimo efecto inhibitorio sobre el metabolismo in vivo mediado por la Citocromo P450. Sin embargo, como no hay disponible hasta el momento, datos de estudios clínicos farmacocinéticos, se debe tener en consideración la posibilidad que el clearance de Citalopram esté disminuido cuando es administrado con un inhibidor potente de CYP3A4




ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CC - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663

(por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, fluconazol o eritromicina), o un potente inhibidor de CYP2C19 (por ejemplo omeprazol). Los niveles de Citalopram en estado de equilibrio no resultaron significativamente diferentes en metabolizadores pobres y en metabolizadores extensivos 2D6, después de la administración de Citalopram a dosis múltiple, sugiriendo que es improbable que la co-administración de Citalopram con una droga que inhibe al CYP2D6, posea efectos clínicamente significativos sobre el metabolismo del Citalopram.

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 Cmax 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 msegundos. Debido a la interacción observada a bajas dosis de pimozida, la administración concomitante de citalopram y pimozida está contraindicada.

Alcohol:

Estudios clínicos no revelaron interacciones farmacodinámicas adversas entre el Citalopram y el Alcohol. De todos modos, no se recomienda la combinación de los ISRS y el alcohol.

Cimetidina

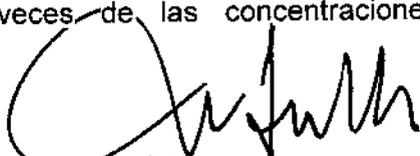
Pacientes que habían recibido 40 mg/día de Citalopram durante 21 días en combinación con 400 mg/día de Cimetidina durante 8 días resultó en un incremento del AUC de Citalopram y Cmax de 43% y 39% respectivamente. La significancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

Litio y Triptofano

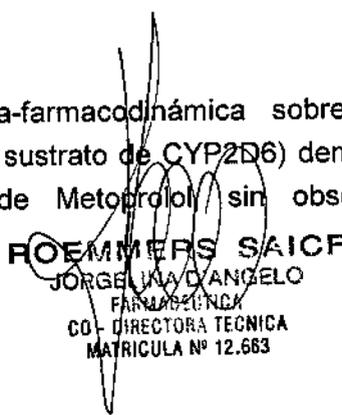
Estudios de interacción farmacocinética entre el Litio y el Citalopram no revelaron interacciones farmacocinéticas. Tampoco se han encontrado interacciones farmacodinámicas en estudios clínicos realizados con Citalopram, administrado concomitantemente con el Litio. Puesto que el Litio puede intensificar los efectos serotoninérgicos del Citalopram, la administración concomitante de Citalopram con estas drogas debería ser realizada con precaución. Los niveles plasmáticos de Litio deben ser controlados ajustándose la dosis de Litio, siguiendo lineamientos clínicos apropiados.

Metoprolol

Un estudio de interacción farmacocinética-farmacodinámica sobre la administración concomitante de Citalopram y Metoprolol (un sustrato de CYP2D6) demostró el incremento en dos veces de las concentraciones de Metoprolol sin observarse incremento



JUSTAVO G. SANTOLI
APROBADO



ROEMMERS SAICF
JORGEINA D'ANGELO
FARMACÉUTICA
CD - DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.683

estadísticamente significativo respecto al efecto del Metoprolol sobre la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca en voluntarios sanos.

Drogas Serotoninérgicas

La co-administración de Citalopram con drogas serotoninérgicas (por ejemplo Tramadol, Sumatriptan) podría ocasionar la intensificación de los efectos asociados a la 5-HT.

Hierba de San Juan (también conocido como Hipérico o Corazoncillo)

Interacciones dinámicas podrían producirse tras la administración concomitante de los ISRS y la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, también conocido como Hipérico o Corazoncillo), resultando en un incremento de efectos indeseables.

Estudios de interacción farmacocinética han demostrado que durante el tratamiento con Citalopram, se produce sólo una débil inhibición de la esparteína oxigenasa (CYP2D6), mientras que la mefenitoína oxigenasa (CYP2C19) no fue influenciada por el tratamiento con Citalopram.

Fenotiazinas y Antidepresivos Tricíclicos

Se realizaron estudios de interacción farmacocinética con Levomepromazina (inhibidor de la CYP2D6, prototipo de las fenotiazinas) e Imipramina (inhibidor parcial de CYP2D6, prototipo de antidepresivos tricíclicos). No se hallaron interacciones farmacocinéticas de importancia clínica. Sin embargo, la concentración de la desipramina, metabolito de la imipramina, se incrementó en aproximadamente un 50%. De todos modos, se recomienda co-administrar con precaución Citalopram con antidepresivos tricíclicos.

Warfarina

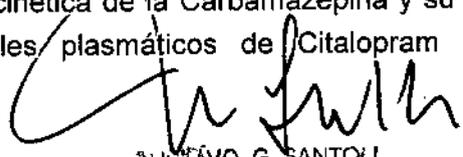
Un estudio de interacción del Citalopram con la Warfarina (sustrato de CYP3A4 y CYP2C9) demostró que es improbable que el Citalopram tenga algún efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la Warfarina.

Digoxina

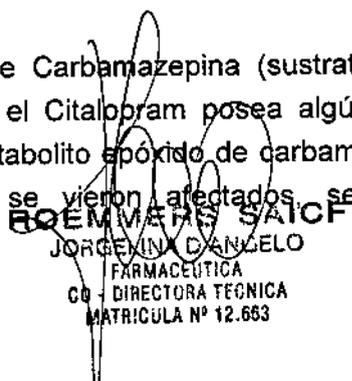
En un estudio de interacción farmacocinética, el Citalopram no causó ningún cambio en la farmacocinética de la Digoxina.

Carbamazepina

Un estudio de interacción a dosis múltiple de Carbamazepina (sustrato de CYP3A4) y Citalopram demostró que es improbable que el Citalopram posea algún efecto sobre la farmacocinética de la Carbamazepina y su metabolito epóxido de carbamazepina. Aunque los niveles plasmáticos de Citalopram no se vieron afectados, se debe tener en



GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO



ROEMMERS SAICF
JORGE MINO DANIELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663

consideración la posibilidad que la carbamazepina puede incrementar el clearance del Citalopram, si estas dos drogas son co-administradas.

Clozapina

El Citalopram no ocasionó cambios significativos en el nivel plasmático de la Clozapina (sustrato de CYP1A2) durante la co-administración.

Ketoconazol

La co-administración de Ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4) no modificó la farmacocinética del Citalopram.

Teofilina

En un estudio de interacción farmacocinética, el Citalopram no afectó la farmacocinética de la Teofilina la cual es metabolizada por la CYP1A2 y en un grado menor por la CYP2E1 y CYP3A.

Triazolam

No se observó interacción farmacocinética entre el Citalopram y sustrato de CYP3A4 Triazolam.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD

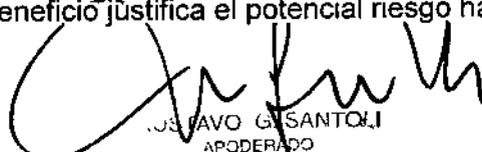
Basado en los resultados de los estudios de toxicidad en reproducción (segmento I, II y III), no existe especial preocupación por el uso de Citalopram en mujeres fértiles. Citalopram aparece en la leche en pequeñas concentraciones.

Estudios de embriotoxicidad en ratas con dosis de 56 mg/kg/día, la cual ocasiona toxicidad maternal demostró anomalía ósea en la región de la columna vertebral y costillas. El nivel plasmático maternal 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 maternal. La experiencia clínica del uso en mujeres embarazadas y durante la lactancia es limitada. Citalopram no posee potencial mutagénico ni carcinogénico.

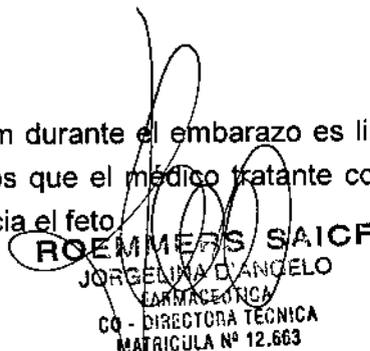
USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

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 hacia el feto.



JOSÉ RAFAEL G. SANTOLINI
APODERADO



ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.663

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: distress respiratorio, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura corporal, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hiperreflexia. Estos 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

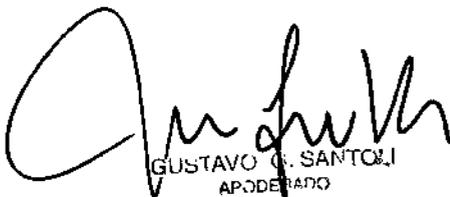
El Citalopram es excretado a través de la leche materna. Se estima que el lactante recibe aproximadamente 5% de su peso en relación a la dosis diaria materna (en mg/Kg). No se han observado o, tan sólo mínimos eventos han sido observados en los lactantes tales como somnolencia, disminución del apetito 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

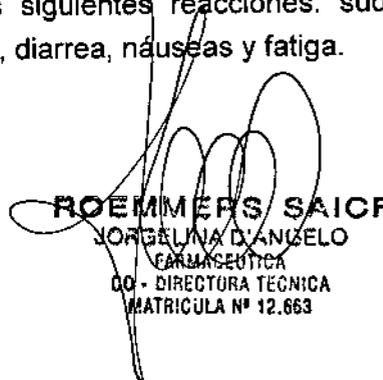
El Citalopram no deteriora la función intelectual y actividad psicomotora del paciente. No obstante, en los pacientes a quienes se prescribe medicación psicotrópica puede esperarse que tengan alguna alteración en la capacidad de concentración y atención general, y deberían ser advertidos sobre su capacidad para manejar vehículos u operar maquinarias.

EVENTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas observadas más comúnmente con el uso de Citalopram (N=1346) en estudios doble ciego controlado con placebo y no presentes en una incidencia igual en los pacientes tratados con placebo (N=545), fueron: sudoración incrementada, sequedad bucal, agitación, anorexia, impotencia, disminución de la libido, somnolencia, bostezos, náuseas, desórdenes en la eyaculación, falta de eyaculación y anorgasmia femenina. La incidencia de cada uno de ellos en exceso sobre el placebo es baja ($\leq 10\%$). Se observó una relación dosis-respuesta para las siguientes reacciones: sudoración incrementada, sequedad bucal, insomnio, somnolencia, diarrea, náuseas y fatiga.



GUSTAVO C. SANTOLLI
APODERADO



ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.663

La tabla indica el porcentaje de reacciones adversas asociadas al Citalopram y, observadas en estudios clínicos doble ciego controlados con placebo en el $\geq 1\%$ de los pacientes:

Terminología OMS-ART	Citalopram (%)	Placebo (%)	Dosis - Respuesta
General			
Fatiga	5,5	3,7	Si
Desórdenes Gastrointestinales			
Diarrea	7,9	6,2	Si
Náuseas	22,2*	14,1	Si
Desórdenes Psiquiátricos			
Anorexia	3,9*	1,5	
Agitación	2,9*	1,3	
Insomnio	13,8	12,8	Si
Libido Disminuida	2,2*	0,4	
Somnolencia	16,2*	9	Si
Bostezos	1,9*	0,2	
Desórdenes del Sistema Nervioso Autónomo			
Sequedad Bucal	18,6*	13,6	Si
Sudoración incrementada	12,1*	8,3	Si
Urogenital			
Impotencia	3,0*	0,4	
Desórdenes en la eyaculación	2,4*	-	
Falta de eyaculación	4,2*	0,9	
Anorgasmia femenina	2,5*	-	Si

Número de pacientes Citalopram/ Placebo = 1346 / 545

* Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

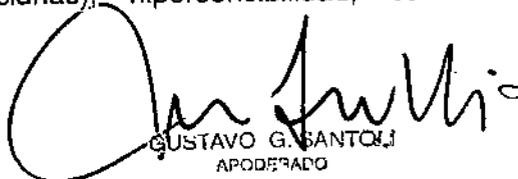
Dosis – Respuesta = relación dosis – respuesta estadísticamente significativa.

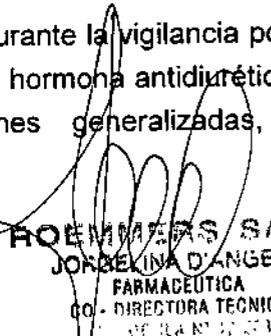
La siguiente lista de reacciones adversas ha sido determinada en los estudios clínicos y durante la vigilancia posterior a la comercialización.

Comunes ($> 1/100$, $< 1/10$): todas reveladas en estudios clínicos; la frecuencia está corregida por el placebo: fatiga, sudoración incrementada, sequedad bucal, agitación, pérdida del apetito, insomnio, disminución de la libido, somnolencia, bostezos, diarrea, náuseas, impotencia, desórdenes de la eyaculación, orgasmo anormal (femenino).

Muy Raras ($< 1/10000$): todas reveladas durante la vigilancia posterior a la comercialización: Hiponatremia, secreción inapropiada de la hormona antidiurética (especialmente en mujeres ancianas), hipersensibilidad, convulsiones generalizadas, síndrome serotoninérgico,




GUSTAVO G. SANTOLAJ
 APODERADO


ROEMMERS SAICF
JORBELINA D'ANGELO
 FARMACEUTICA
 CO-DIRECTORA TECNICA
 DE LA EMPRESA

síndrome de supresión (mareos (excluyendo vértigo), náuseas y parestesia), equimosis, púrpura, desórdenes extra-piramidales.

SOBREDOSIFICACION

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, rabdomiolisis, cambios en el electrocardiograma (incluyendo prolongación de la onda QT, ritmo nodal, arritmia ventricular y un posible caso de Torsade de pointes). Se han reportado muy pocos casos fatales.

Tratamiento

No hay antídoto específico. El tratamiento es sintomático y de soporte. El lavado 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 los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Zentius Gotas orales : Frascos conteniendo 7; 10; 15; 20 y 30 ml.

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

**Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños
Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30° C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°: 42.687
Director Técnico: Mirta Beatriz Fariña - Farmacéutica

Elaborado en Alvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

LABORATORIO ROEMMERS S.A.I.C.F.
Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires.
Información a Profesionales y Usuarios ☎ 0-800-333-5658
www.roemmers.com.ar



GUSTAVO G. SANTO
AFIDERADO

ROEMMERS SAICF
JORGE LINDA ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULADA N° 40.009

PROSPECTO: INFORMACION PARA EL PACIENTE

ZENTIUS

CITALOPRAM

Comprimidos recubiertos – Solución – Gotas

Vía oral

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted sólo para su problema médico actual y no se lo recomiende a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlo.

QUE ES ZENTIUS Y PARA QUE SE UTILIZA

ZENTIUS es un medicamento antidepresivo y pertenece al grupo de fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina.

ZENTIUS está indicado en:

- Tratamiento de la depresión
- Tratamiento del trastorno de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia
- Tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo.

ANTES DE USAR ZENTIUS

No tome ZENTIUS

- Si es alérgico al citalopram o a cualquiera de los demás componentes del medicamento.
- Si está siendo tratado con otro medicamento para tratar la depresión (antidepresivos) del grupo de los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), o si ha estado bajo tratamiento con estos en las últimas 2 semanas.
- Si, desde el nacimiento, padece de algún tipo de alteración del ritmo del corazón o ha sufrido alguna vez algún episodio de este tipo (arritmias cardíacas).
- Si está tomando algún medicamento porque padece algún tipo de enfermedad del corazón que altere el ritmo del mismo (antiarrítmicos).
- Si Ud. está recibiendo tratamiento con pimozida (un fármaco para tratar la ansiedad, ansiolítico).



GUSTAVO G. SANTOLI
FARMACÉUTICO

ROEMMERS SAICF
JORCELINA D'ANGELO
FARMACÉUTICA
CO DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.663



Antes de iniciar el tratamiento con ZENTIUS, informe a su médico si usted padece o tiene cualquiera de las situaciones anteriores descriptas.

Tenga especial cuidado con ZENTIUS si Ud.:

- Padece de enfermedad renal o hepática severa.
- Si padece trastornos de pánico.
- Si padece pérdidas de sal (hiponatremia) ya sea por diarrea, vómitos intensos durante varios días o porque está con tratamiento con diuréticos (medicamentos para orinar).
- Si Ud. padece o tuvo episodios de manía.
- Si padece o tiene antecedentes de epilepsia (convulsiones).
- Si padece algún trastorno de hemorragias o sangrados o está siendo tratado con medicamentos que afecten la coagulación de la sangre.
- Si padece o ha padecido algún problema del corazón o ha sufrido recientemente un infarto al corazón.
- Si padece diabetes (aumento de azúcar en la sangre).
- Si Ud. está recibiendo remedios que contengan hierbas, como la Hierba de San Juan.

La depresión se asocia con un riesgo aumentado de ideas suicidas, autoagresión y suicidio. Tanto los familiares como las personas que cuidan a los pacientes deben informar al médico tratante a cerca de estos síntomas descriptos.

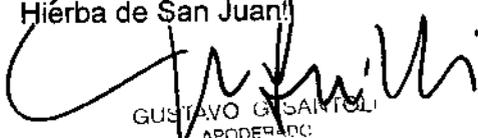
Si se toma la decisión de suspender el tratamiento, la medicación debe ser reducida gradualmente durante un período de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión.

Uso de otros medicamentos

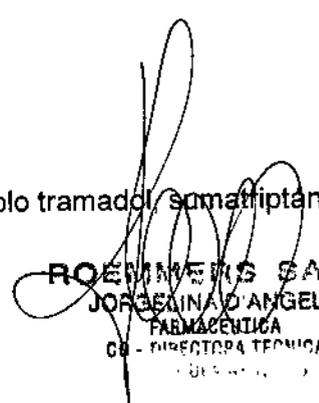
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Debe informar al médico en caso de tratamiento simultáneo con los siguientes medicamentos:

- Pimozida (fármaco para tratar la ansiedad).
- Alcohol.
- Cimetidina.
- Litio
- triptofano.
- Metoprolol.
- Drogas serotoninérgicas (por ejemplo tramadol, sumatriptán).
- Hierba de San Juan!



GUSTAVO G. SAINTOLI
APODERADO



ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACÉUTICA
CS - DIRECTORA TÉCNICA

- Fenotiazidas y antidepresivos tricíclicos (por ejemplo levomepromazina, imipramina).
- Warfarina.
- Digoxina.
- Carbamazepina.
- Clozapina.
- Ketoconazol.
- Teofilina.
- Triazolam.

Embarazo: Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. Se recomienda evitar el uso de ZENTIUS durante el embarazo.

Lactancia: Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. Se recomienda evitar el uso de ZENTIUS durante la lactancia.

Uso pediátrico (menores de 18 años): No debe utilizarse ZENTIUS en menores de 18 años.

Conducción y uso de máquinas: El citalopram no deteriora la función intelectual ni la actividad motriz del paciente. Es de esperar que los pacientes que reciben medicación psicotrópica tengan alguna dificultad para concentrarse y mantener la atención, por lo que deben ser advertidos sobre su capacidad para manejar vehículos u operar maquinarias.

COMO TOMAR ZENTIUS

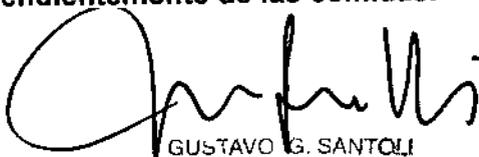
Siga exactamente las instrucciones de administración de ZENTIUS indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte nuevamente a su médico y/o farmacéutico.

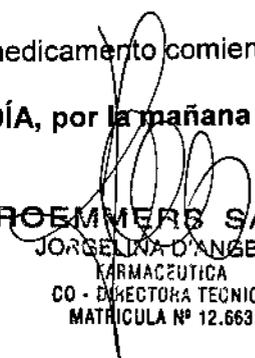
Su médico le indicará la duración del tratamiento con ZENTIUS. No suspenda el tratamiento antes de lo indicado por su médico ni de forma abrupta, ya que podría empeorar su enfermedad. La suspensión del tratamiento con ZENTIUS debe realizarse gradualmente a lo largo de 2 semanas. Siga atentamente las indicaciones del médico y/o farmacéutico.

Debe continuar tomando su medicamento incluso aunque no note mejoría, ya que pueden ser necesarias varias semanas para que el medicamento comience a actuar.

ZENTIUS SE DEBE TOMAR UNA VEZ AL DÍA, por la mañana o por la tarde, independientemente de las comidas.



GUSTAVO G. SANTOLI
A. C. DERADO



ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663



ZENTIUS COMPRIMIDOS Y SOLUCIÓN

ZENTIUS Solución = 5 ml = 10 mg.

Pacientes Adultos

Tratamiento de la Depresión:

La dosis inicial recomendada es de 20 mg por día en una única toma. El médico podrá aumentar la dosis hasta 40 mg por día dependiendo de la respuesta al tratamiento o si se agrava el cuadro de depresión.

Tratamiento del Trastorno de Angustia (trastorno de pánico):

La dosis inicial recomendada es de 10mg por día en una única toma durante la primera semana de tratamiento. Después la dosis se incrementa a 20-30mg por día. El médico podrá aumentar la dosis hasta alcanzar un máximo de 40mg por día.

Tratamiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC):

La dosis inicial recomendada es de 20mg por día en una única toma. Si fuese necesario, el médico podrá aumentar la dosis hasta un máximo de 40mg por día.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

La dosis máxima recomendada es de 20mg por día en una única toma.

Pacientes con Insuficiencia Renal (daño renal)

La dosis máxima recomendada en pacientes con daño renal leve a moderado no debe superar los 20mg por día en una única toma.

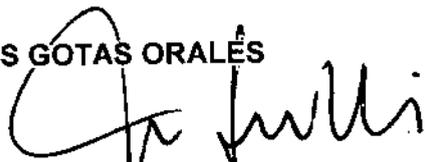
Pacientes con Insuficiencia Hepática (daño hepático)

La dosis máxima no debe superar los 20mg por día.

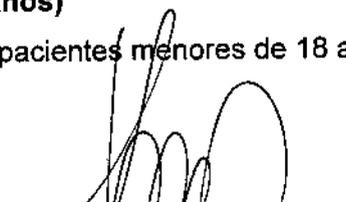
Niños y Adolescentes (menores de 18 años)

No se recomienda el uso de ZENTIUS en pacientes menores de 18 años.

ZENTIUS GOTAS ORALES



GUSTAVO M. SANTOLLI
APODERADO



ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663

ZENTIUS Gotas 1ml = 40 mg = 20 gotas

ZENTIUS Gotas 1 gota = 2 mg

Pacientes Adultos

Tratamiento de la Depresión:

La dosis inicial recomendada es de 16 mg (8 gotas) por día en una única toma. El médico podrá aumentar la dosis hasta 32 mg (16 gotas) por día dependiendo de la respuesta al tratamiento o si se agrava el cuadro de depresión.

Tratamiento del Trastorno de Angustia (trastorno de pánico):

La dosis inicial recomendada es de 8 mg (4 gotas) por día en una única toma durante la primera semana de tratamiento. Después la dosis se incrementa a 16 y 24 mg (8 y 12 gotas) por día. El médico podrá aumentar la dosis hasta alcanzar un máximo de 32 mg (16 gotas) por día.

Tratamiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC):

La dosis inicial recomendada es de 16mg (8 gotas) por día en una única toma. Si fuese necesario, el médico podrá aumentar la dosis hasta un máximo de 32mg (16 gotas) por día.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

La dosis máxima recomendada es de 16mg (8 gotas) por día en una única toma.

Pacientes con Insuficiencia Renal (daño renal)

La dosis máxima recomendada en pacientes con daño renal leve a moderado no debe superar los 16mg (8 gotas) por día en una única toma.

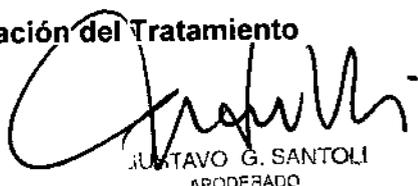
Pacientes con Insuficiencia Hepática (daño hepático)

La dosis máxima no debe superar los 16mg (8 gotas) por día.

Niños y Adolescentes (menores de 18 años)

No se recomienda el uso de ZENTIUS en pacientes menores de 18 años.

Duración del Tratamiento



JUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO



ROEMMERS SAICF
JORGE NAO ANGELO
FARMACÉUTICA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.663

Los efectos del tratamiento para la depresión se pueden observar hasta después de 2 a 4 semanas de tratamiento. Debe continuar el tratamiento por un tiempo de hasta 6 meses después de la recuperación. La duración del tratamiento con ZENTIUS queda a criterio del médico tratante.

En el tratamiento del trastorno de pánico, se logra un máximo de efectividad después de aproximadamente 3 meses de tratamiento.

POSIBLES EFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, ZENTIUS puede producir efectos indeseables.

Los efectos indeseables descriptos son:

- Trastornos generales: fatiga (cansancio), bostezos, aumento de la transpiración.
- Trastornos gastrointestinales: diarrea, náuseas.
- Trastornos psiquiátricos: pérdida del apetito, agitación, alteraciones del sueño, pérdida del deseo sexual.
- Trastornos urinarios y genitales: impotencia, alteraciones en la eyaculación, alteraciones en el orgasmo femenino, alteración de la micción.
- Trastornos de la sangre: hemorragias en la piel y mucosas.
- Otros trastornos raros: disminución de la cantidad de sodio en sangre (hiponatremia), alteración en la secreción de la hormona antidiurética, convulsiones generalizadas, síndrome serotoninérgico (caracterizado por agitación, confusión, aumento de la transpiración, alucinaciones, aumento en la respuesta de los reflejos, movimientos involuntarios, escalofríos, taquicardia, y temblor), síndrome de supresión (mareos, náuseas, sensación de "hormigueos" que ocurren al suspender abruptamente el tratamiento), reacciones alérgicas (hipersensibilidad).

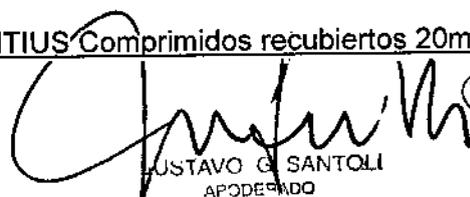
Si considera que alguno de los efectos indeseables que sufre es grave o si apareciera cualquier otro efecto indeseable que no se menciona en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

INFORMACION ADICIONAL

ZENTIUS Comprimidos recubiertos 10mg:

- Ingredientes Activos: Citalopram (como Citalopram Bromhidrato) 10,00mg.
- Ingredientes Inactivos: Lactosa, Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de titanio; Triacetina; Azul patente V laca aluminica; Amarillo de Quinolina laca aluminica.

ZENTIUS Comprimidos recubiertos 20mg:



GUSTAVO G. SANTOLI
APODEADO

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663

- Ingredientes Activos: Citalopram (como Clorhidrato Bromhidrato) 20,00mg.
- Ingredientes Inactivos: Copolividona; Crospovidona; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de titanio; Triacetina; Azul patente V laca alumínica; Amarillo de quinolina, laca alumínica.

ZENTIUS Comprimidos recubiertos 40mg:

- Ingredientes Activos: Citalopram (como Clorhidrato Bromhidrato) 40,00mg.
- Ingredientes Inactivos: Lactosa, Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de titanio; Triacetina; Azul patente V laca alumínica; Amarillo de Quinolina laca alumínica.

ZENTIUS Solución

Cada 100 ml contiene:

- Ingredientes Activos: Citalopram (como bromhidrato) 0,2000g.
- Ingredientes Inactivos: Propilenglicol; Sorbitol 70%; Metilparabeno; Propilparabeno; Esencia de menta líquida; Agua purificada csp.

ZENTIUS Gotas orales: 7; 10; 15; 20 y 30 ml.

Cada ml contiene:

- Ingredientes Activos: Citalopram (como Citalopram Clorhidrato) 40,00 mg.
- Ingredientes Inactivos: Metilparabeno; Propilparabeno; Hidroxitilcelulosa; Alcohol etílico; Sacarina sódica; Esencia de frambuesa; Hidróxido de sodio o Ácido clorhídrico c.s.; Agua purificada c.s.p. Contiene Alcohol etílico 7,2% p/v.

MODO DE CONSERVACIÓN

Producto Medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C.

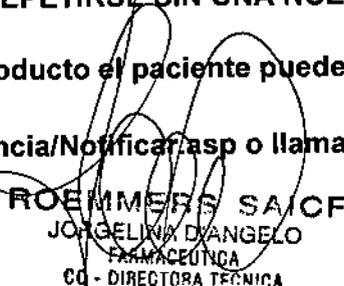
"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT



GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO



ROEMMERS SA/CF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TÉCNICA



ORIGINAL

7756



responde 0800-333-1234

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°: 42.687
Director Técnico: Mirta Beatriz Fariña - Farmacéutica

Elaborado en Alvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

LABORATORIO ROEMMERS S.A.I.C.F.
Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires.
Información a Profesionales y Usuarios ☎ 0-800-333-5658
www.roemmers.com.ar

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

ROEMMERS SAICF
JORGE LINAO ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.663