



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

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

DISPOSICIÓN N° **5805**

02 OCT 2012

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007744-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma APOTEX S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada APO-CITALOPRAM / CITALOPRAM HIDROBROMURO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg - 40 mg, aprobada por Certificado N° 54.888.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

M3



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

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

DISPOSICIÓN N° 5805

Que a fojas 107 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada APO-CITALOPRAM / CITALOPRAM HIDROBROMURO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg - 40 mg, aprobada por Certificado N° 54.888 y Disposición N° 0391/09 propiedad de la firma APOTEX S.A., cuyos textos constan de fojas 74 a 106.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0391/09 los prospectos autorizados por las fojas 74 a 84, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

6
123



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

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

DISPOSICIÓN N° **5805**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.888 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007744-12-1

DISPOSICIÓN N° **5805**

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

js

MS



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **5805** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.888 y de acuerdo a lo solicitado por la firma APOTEX S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: APO-CITALOPRAM / CITALOPRAM
HIDROBROMURO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 20 mg - 40 mg.-

S,

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0391/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009509-08-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION , AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0391/09.-	Prospectos de fs. 74 a 106, corresponde desglosar de fs. 74 a 84.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma APOTEX S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.888

9

MB



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

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

en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....02 OCT 2012.....,del mes
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-007744-12-1

DISPOSICIÓN Nº **5805**

js

MB

9

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

5805



**APO-CITALOPRAM
CITALOPRAM HIDROBROMURO
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada Psico-4

Industria Canadiense

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido recubierto APO-CITALOPRAM 20 mg contiene:

Citalopram Hidrobromuro (expresado como base).....20mg

Excipientes: Lactosa monohidratada 75mg, Celulosa microcristalina 18.2mg, Croscarmelosa
sódica 0.8mg, Estearato de magnesio 1mg, Hidroxietilcelulosa 1mg, Polietilenglicol 0.5mg,
Dióxido de titanio 1mg

Cada comprimido recubierto APO-CITALOPRAM 40 mg contiene:

Citalopram Hidrobromuro (expresado como base).....40mg

Excipientes: Lactosa monohidratada 150mg, Celulosa microcristalina 36.5mg, Croscarmelosa
sódica 1.6mg, Estearato de magnesio 2mg, Hidroxietilcelulosa 2mg, Polietilenglicol 1mg,
Dióxido de titanio 2mg

Acción Terapéutica:

Antidepresivo.

Indicaciones de Uso:

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)

Acción Farmacológica:

Citalopram bromhidrato actúa por inhibición selectiva y potente de la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) con efectos mínimos sobre la recaptación neuronal de norepinefrina (NE) y dopamina (DA). Se cree que la capacidad de citalopram de potenciar la actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central por medio de la inhibición de la recaptación neuronal de serotonina es la causa de su acción antidepresiva. No se produce tolerancia a la inhibición de la captación de serotonina en ratas con terapias de largo plazo (14 días).

Citalopram muestra una afinidad negativa o muy baja por una serie de receptores, incluyendo serotonina 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopamina D₁ y D₂, α_1 -, α_2 -, β -adrenérgico, histamina H₁, colinérgico muscarínico, benzodiazepina, ácido gammaaminobutírico (GABA) y receptores opioides.

Farmacocinética:

Absorción: Después de la administración de una dosis única oral de citalopram (40 mg) a voluntarios masculinos sanos, las concentraciones máximas plasmáticas ocurrieron aproximadamente a las 4 horas (en un rango de 1 a 6 horas). La biodisponibilidad absoluta de citalopram relativa a una dosis intravenosa fue de alrededor de 80% (en un rango de 52 a 93%). La absorción no se vio afectada por la presencia de alimentos.

Distribución: Después de la administración de una infusión intravenosa a voluntarios masculinos sanos, el volumen aparente de distribución (V_d) β fue alrededor de 12 L/kg, lo cual indica una distribución celular marcada; (V_d) β oral fue alrededor de 17 L/kg (en un rango de 14 a 21 L/kg). La unión de citalopram y sus metabolitos desmetilados a las proteínas de plasma humano es de alrededor de 80%.

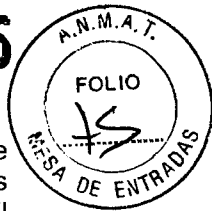
Situación de Equilibrio: El citalopram a dosis única o múltiple muestra una farmacocinética lineal y proporcional a la dosis en un rango de 10 a 60 mg/día. La situación de equilibrio de los niveles plasmáticos en pacientes se logran dentro de 1 a 2 semanas. A una dosis diaria de 40 mg, la concentración media plasmática es alrededor de 83 ng/mL (n=114) en un rango de 30 a 200 ng/mL. No se acumula citalopram durante el tratamiento a largo plazo. No se ha establecido la relación entre los niveles plasmáticos de citalopram y la respuesta terapéutica o los efectos secundarios.

Metabolismo: El citalopram se metaboliza en el hígado a desmetilcitalopram (DCT), didemetilcitalopram (DDCT), óxido de citalopram-N, y un derivado de ácido deaminado

M3

Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado

Fam. Anneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica



propiónico. Se ha demostrado por medio de ensayos *in vitro* que DCT, DDCT y óxido de citalopram-N también inhiben la recaptación neuronal de serotonina pero son menos selectivos y menos potentes que el componente original y tienen una relevancia clínica menor. El componente plasmático primordial es el citalopram inalterado.

Estudios realizados *in vitro* indican que la biotransformación de citalopram a sus metabolitos desmetilados dependen tanto de CYP2C19 como de CYP3A4, con una pequeña contribución de CYP2D6.

Eliminación: La vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) es de aproximadamente 37 horas (en un rango de 30 a 42 horas) lo cual permite la prescripción de una dosis una vez por día. Los valores del clearance sistémico de citalopram plasmático (Cl_s) son 0,33 L/min. El citalopram es principalmente excretado por el hígado (85%) y el resto por los riñones, aproximadamente 12% (en un rango de 6 a 21 %) de la dosis diaria es excretada por la orina como citalopram inalterado.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos: Pacientes de edad avanzada (4 hombres y 7 mujeres de entre 73 y 90 años) recibieron una dosis de 20 mg/día de citalopram durante 3 a 4 semanas. Los estados de equilibrio de los niveles plasmáticos de estos pacientes crecieron (106 ng/mL), la vida media se prolongó (1,5 a 3,75 días) y el clearance bajó (0,08^a 0,3 L/min). El aumento de los niveles plasmáticos de citalopram ocurrió a una edad más temprana en las mujeres que en los hombres. Dentro de esta población, se recomienda administrar dosis de citalopram más bajas y bajar la dosis máxima (ver PRECAUCIONES Y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Función hepática disminuida: Se comparó la farmacocinética de citalopram en pacientes con función hepática disminuida (3 mujeres y 3 hombres entre 41 y 60 años) con la de 12 voluntarios masculinos sanos (entre 21 y 43 años). En los pacientes con función hepática disminuida, la vida media de citalopram se duplicó (83 horas vs. 37 horas), el estado de equilibrio de las concentraciones de citalopram aumentaron 61% y el clearance oral bajó 37%. En consecuencia, la administración de citalopram en pacientes con función hepática disminuida debe ser realizado bajo cuidado extremo y se deben indicar dosis máximas más bajas (ver PRECAUCIONES Y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Función renal disminuida: En pacientes con función renal disminuida leve o moderada (4 mujeres y 3 hombres entre 30 y 55 años), el citalopram se eliminó más lentamente que en voluntarios masculinos sanos entre 21 y 43 años), la vida media fue 49 horas vs. 37 horas. Sin embargo, la disminución de la función renal leve o moderada no influenció la farmacocinética de citalopram. Hasta el momento no existe información para el tratamiento crónico de pacientes con función renal disminuida severa (clearance de creatinina <20 mL/min) (ver PRECAUCIONES).

Dosificación y Administración:

No se ha demostrado mayor eficacia del APO-CITALOPRAM, generalmente administrado en dosis superiores a 40 mg diarios.

APO-CITALOPRAM (Bromhidrato de citalopram) se administra en dosis única diaria, por la mañana o tarde, con o sin alimentos.

Pacientes Adultos

Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor

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

Tratamiento de Trastorno de Angustia (trastorno de pánico)

Se recomienda administrar una única dosis diaria de 10mg de APO-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 el paciente.

12

Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica

Tratamiento de Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC)

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

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

Tratamiento de la fobia social

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

Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada

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

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

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

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

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

Niños y Adolescentes (menores de 18 años de edad)

La administración en pacientes menores de 18 años de edad no es recomendable puesto que no ha sido aun establecida su seguridad y eficacia en esta población.

Pacientes con Insuficiencia Renal

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

Paciente con Insuficiencia Hepática

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

Metabolizadores pobres del CYP2C19

En pacientes con antecedentes conocidos de ser metabolizadores pobres con respecto al CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 10 mg diarios durante la dos primeras semanas de tratamiento. La dosis puede incrementarse hasta 20 mg diarios, según la respuesta individual del paciente (ver "Farmacocinética").

Duración del Tratamiento

El efecto antidepressivo 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 APO-CITALOPRAM queda a criterio del profesional médico tratante.

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

MS

Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado



Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Tecnica

La discontinuación de la terapia con APO-CITALOPRAM debe realizarse gradualmente a lo largo de 1 a 2 semanas, con el fin de evitar posibles reacciones de supresión.

El riesgo del uso de este medicamento en dosis mayores a 40mg/día puede causar cambios en la actividad eléctrica cardíaca (Prolongación del QT), no habiéndose demostrado beneficio en el tratamiento en dosis superiores a las mencionadas.

Contraindicaciones:

APO-CITALOPRAM (citalopram bromhidrato) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a citalopram bromhidrato o a los excipientes de la fórmula.

Inhibidores de la monoaminooxidasa

Se han informado reacciones serias y a veces fatales en pacientes que reciben inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). Estas reacciones incluyen hipertermia, rigidez, mioclono, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas en los signos vitales, y cambios en el estado mental, incluyendo agitación extrema que se transforma en delirio y coma. Estas reacciones también se han observado en pacientes que han interrumpido recientemente un tratamiento con ISRS y han iniciado uno con IMAO. Algunos pacientes presentaron síntomas parecidos al síndrome serotoninérgico.

Por este motivo no se debe usar APO-CITALOPRAM en combinación con IMAO o dentro de los 14 días de haber interrumpido el tratamiento con IMAO. De la misma manera, se debe esperar 14 días después de interrumpir APO-CITALOPRAM antes de iniciar el tratamiento con IMAO.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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

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

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

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas 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.

MB

Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica

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 y/o hepática,
Ver Posología y Modo 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 maniaca. Si el paciente ingresara en una fase maniaca, se deberá discontinuar la 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

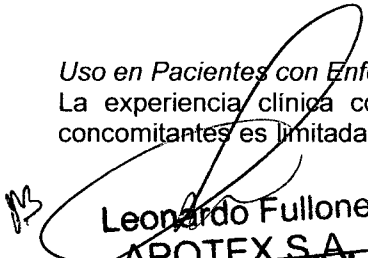
Raramente se ha reportado la ocurrencia de "síndrome serotoninérgico" en pacientes que estaban recibiendo inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS). Una combinación de síntomas, posiblemente incluyendo agitación, confusión, temblor, mioclonías e hipertermia, podrían indicar el desarrollo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


Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado


Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica

con enfermedades o condiciones que producen alteraciones de la respuesta metabólica o hemodinámica.

Aunque citalopram no está asociado con el desarrollo de anomalías clínicamente significativas del electrocardiograma (ECG), el 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).

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:

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): En CONTRAINDICACIONES se podrán ver las interacciones entre citalopram y los IMAO.

Consideraciones Generales: Los estudios que aparecen en esta sección fueron realizados en voluntarios jóvenes, sanos, en su mayoría hombres. Además, algunos de estos estudios, especialmente las interacciones con metoprolol, warfarina, digoxina, imipramina y levomepromazina, utilizaron sólo dosis únicas de estas drogas, a pesar de que citalopram fue administrado repetidamente para alcanzar el estado de equilibrio. Por lo tanto, no se dispone de información sobre pacientes que estarían recibiendo estas drogas de manera continua a dosis terapéuticas.

Metoprolol: La co-administración de citalopram (40 mg/día durante 22 días) y el agente bloqueante beta-adrenérgico (una única dosis de 150 mg), duplicó los niveles plasmáticos de metoprolol. Sin embargo, el metoprolol no tuvo efecto sobre la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca.

Warfarina: La administración de citalopram (40 mg/día durante 21 días) no afectó ni la farmacocinética ni la farmacodinámica (tiempo de protrombina) de una única dosis de 25 mg de warfarina.

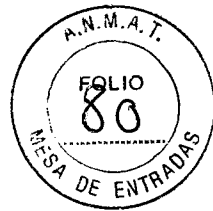
Digoxina: La administración de citalopram (40 mg/día durante 21 días) no afectó la farmacocinética de digoxina (dosis única de 1 mg), aunque los niveles séricos de citalopram fueron más bajos en la presencia de digoxina.

Imipramina: La co-administración de citalopram (40 mg/día durante 10 días) y el antidepresivo tricíclico, imipramina (dosis única de 100 mg), no afectó la farmacocinética de ninguna de las

LM

Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica



dos drogas. Sin embargo, en la presencia de citalopram, la concentración de desipramina, el metabolito de imipramina, aumentó aproximadamente 50% y se prolongó su vida media. Los resultados indican que citalopram no interfiere con la desmetilación de imipramina a desipramina pero sí inhibe el metabolismo de desipramina a su metabolito 2-hidroxi. En consecuencia, el tratamiento concomitante de citalopram y imipramina/desipramina se deberá encarar con suma precaución.

Levomepromazina: La coadministración de citalopram (40 mg/día durante 10 días) y levomepromazina (dosis única de 50 mg), no afectó la farmacocinética de ninguna de las dos drogas.

Litio: La coadministración de citalopram (40 mg/día durante 10 días) y litio (30 mmol/día durante 5 días), no afectó la farmacocinética de ninguna de las dos drogas. Sin embargo, como el litio puede aumentar la neurotransmisión serotoninérgica, el tratamiento concomitante con estas dos drogas se debe encarar con mucha precaución.

Cimetidina: Fue administrado Citalopram a dosis de 40 mg/día durante 29 días. Durante los últimos 8 días del tratamiento, se agregó cimetidina (400 mg b.i.d.) a este régimen de tratamiento. En presencia de cimetidina, un potente inhibidor de las enzimas del sistema citocromo P450 del hígado, los parámetros Cmax y AUC del citalopram aumentaron 39% y 41%, respectivamente. Por lo tanto se deberá ejercer precaución con las dosis más altas del rango de dosis de citalopram al utilizarlo concomitantemente con dosis altas de cimetidina.

Carbamazepina: Se administró sólo carbamazepina, titulado a 400 mg/día, durante 21 días y después durante 14 días adicionales en combinación con citalopram (40 mg/día). El citalopram no afectó los niveles plasmáticos ni de carbamazepina, un sustrato CYP 3 A 4, ni de su metabolito carbamazepina-epóxido. Sin embargo, dado que la carbamazepina es un inductor de enzimas microsomales, podría aumentar el clearance de citalopram si se administran las dos drogas concomitantemente.

Isoenzimas Citocromo P450: En modelos *in vitro* de microsomas de un hígado humano, la biotransformación de citalopram a sus metabolitos desmetilados, dependió de CYP 2C19 y CYP 3 A 4, con una pequeña contribución de CYP 2D6. Los estudios también demostraron que citalopram es un inhibidor pobre de CYP 2D6 y CYP 2C19 y un inhibidor pobre o insignificante de CYP 3 A 4 y CYP 1 A 2.

Un estudio *in vitro* con microsomas de hígado humano, demostró que el ketoconazol y omeprazol redujeron la frecuencia de la formación del metabolito de citalopram, desmetilcitalopram, a 45-60% y 75-85% del control, respectivamente. Al no haber datos disponibles de estudios sobre la farmacocinética de dosis múltiples, se debe considerar la posibilidad de que el clearance del citalopram disminuirá al administrar citalopram junto con un inhibidor potente de CYP 3 A 4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, fluconazol o eritromicina), o un inhibidor potente de CYP 2C19 (omeprazol).

Alcohol: Si bien citalopram no potenció los efectos cognitivos y psicomotores del alcohol en voluntarios, se deberá evitar el uso concomitante de alcohol y citalopram.

Otras drogas: No se observaron interacciones farmacodinámicas en ensayos clínicos donde se administró concomitantemente citalopram y benzodiazepinas (ansiolíticos/hipnóticos), analgésicos (NSAID, no-NSAID), antihistamínicos, antihipertensivos u otras drogas cardiovasculares. No se realizaron estudios específicos sobre las interacciones farmacocinéticas entre citalopram y estas drogas.

Reacciones Adversas:

Durante el desarrollo clínico pre-comercialización, citalopram fue administrado a 3652 pacientes para la depresión. De estos pacientes, 66% eran mujeres y 34% hombres. La edad media de los pacientes fue de 50 años, con un 70% de <60 años (30% <40 años, 40% de 40 a 59 años) y 30% de ≥60 años. Las reacciones adversas observadas con citalopram fueron leves y pasajeras. Generalmente hay una atenuación durante la primer o segunda semana del tratamiento.

RESULTADOS ADVERSOS OBSERVADOS EN ENSAYOS DE CORTA DURACIÓN CONTROLADOS CON PLACEBO

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento

Como resultado del ensayo clínico Fase III controlado con placebo, de corta duración (4 a 6 semanas), el 15,9% (163/1027) de los pacientes tratados con citalopram discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. El porcentaje de discontinuación en pacientes tratados con placebo fue de 7,7% (33/426).

MB

Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica



Las reacciones asociadas con la discontinuación de citalopram en 1% o más de los pacientes, que ocurrieron dos veces más que con los que recibieron placebo, fueron las siguientes: Náuseas (4,1% versus 0,0%), insomnio (2,4% versus 1,2%), somnolencia (2,4% versus 1,2%), mareos (2,3% versus 0,7%), vómitos (1,3% versus 0,0%), agitación (1,2% versus 0,0%), astenia (1,1% versus 0,5%) y sequedad en la boca (1,1% versus 0,2%).

Incidencia de Reacciones adversas en Ensayos controlados con placebo

La Tabla 1 enumera la incidencia de las reacciones adversas en el tratamiento de depresión en 1027 pacientes quienes habían recibido citalopram en dosis entre 10 a 80 mg/día) en ensayos controlados con placebo con una duración de hasta 6 semanas. Las reacciones que se incluyen son las que ocurrieron en 2% o más de los pacientes tratados con citalopram, y para las cuales la incidencia en pacientes tratados con citalopram fue mayor que la incidencia en aquellos tratados con placebo. Las reacciones adversas informadas fueron clasificadas utilizando el diccionario terminológico usado por la Organización Mundial de la Salud.

El médico que prescribe esta droga tiene que tener en cuenta que estas cifras no pueden usarse para predecir la incidencia de reacciones adversas durante su práctica clínica, donde las características de los pacientes y otros factores difieren de aquellos que prevalecieron en los ensayos clínicos. Del mismo modo, las frecuencias citadas no se pueden comparar con las cifras obtenidas en otras investigaciones clínicas sobre otros tratamientos, usos e investigadores. Las cifras mencionadas, sin embargo, le dan al médico una base para poder estimar como contribuyen los factores droga-dependientes u otros a la incidencia de reacciones adversas en la población estudiada.

Tabla 1: Reacciones adversas resultantes del tratamiento* - Incidencia en Ensayos Clínicos controlados con placebo

Sistema Corporal / Reacción Adversa	Porcentaje de Pacientes Informantes	
	Citalopram (n=1027)	Placebo (n=426)
Cuerpo en su totalidad		
Fatiga	5,2	3,1
Fiebre ¹	2,4	0,2
Sistema Nervioso Autónomo		
Boca Seca ¹	19,4	12,2
Sudoración aumentada	10,5	8,0
Sistema Nervioso Central y Periférico		
Temblor	8,4	6,3
Sistema Gastrointestinal		
Náuseas ¹	20,6	13,4
Diarrea	8,1	5,4
Dispepsia	4,3	3,5
Vómitos	3,9	2,6
Dolor abdominal	3,1	2,1
Psiquiátrico		
Somnolencia ¹	17,3	9,9
Anorexia ¹	4,2	1,6
Nerviosismo	3,6	3,5
Ansiedad	3,3	2,1
Agitación ¹	2,4	0,7
Disminución de la Libido ¹	2,2	0,2
Bostezos ¹	2,1	0
Reproductivo, Femenino²		
Dismenorrea (<50 años)	2,7	1,6
Reproductivo, Masculino³		
Trastorno eyaculatorio ¹	6,2	1,1
Impotencia	3,2	0,6
Sistema respiratorio		
Infección respiratoria del tracto superior	5,1	4,7
Rinitis	4,9	3,3
Faringitis	3,4	2,8
Sinusitis ¹	2,4	0,2
Sistema urinario		

Leonardo Fullone
 APOTEX S.A.
 Apoderado

Farm. Amneris Gatti
 APOTEX S.A.
 Directora Técnica



Trastorno de micción	2,3	2,1
*Las reacciones que se incluyen son las que ocurrieron en 2% o más de los pacientes tratados con citalopram, y para las cuales la incidencia en pacientes tratados con citalopram fue mayor que la incidencia en aquellos tratados con placebo.		
¹ Incidencia más alta, estadísticamente significativa, en el grupo con citalopram ($p < 0,05$).		
² El denominador utilizado fue para mujeres solamente (n=623 para citalopram; n=245 para placebo).		
³ El denominador utilizado fue para hombres solamente (n=404 para citalopram; n=181 para placebo).		

Las siguientes reacciones adversas incidieron en placebo \geq citalopram: astenia, dolor de espalda, cefalea, mareos, constipación, palpitaciones, insomnio y visión anormal.

Reacciones Adversas más frecuentes

Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes tratados con citalopram durante los ensayos de corta duración controlados con placebo, con una incidencia mayor, o igual, de 10%, eran: náuseas, boca seca, somnolencia y sudoración aumentada (Tabla 1).

Reacciones Adversas relacionadas con la dosis

Se evaluó la relación potencial entre la dosis de citalopram y la incidencia de una reacción adversa en un estudio de corta duración de dosis fija y controlada con placebo. Los pacientes recibieron citalopram a dosis de 10, 20, 40 o 60 mg / día. La incidencia de diarrea, boca seca, fatiga, insomnio, sudoración aumentada, náuseas y somnolencia estaba relacionada a la dosis.

Disfunción Sexual Masculina y Femenina con ISRS

Mientras que la disfunción sexual muchas veces forma parte de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, hay evidencia creciente que el tratamiento con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) puede inducir efectos secundarios que afectan lo sexual. Este es un aspecto difícil de estudiar dado que los pacientes no informan espontáneamente este tipo de síntomas, y así, se cree que los efectos secundarios sexuales producidos por ISRS pueden estar subestimados.

En ensayos clínicos controlados con placebo de corta duración, la incidencia informada de libido disminuida, trastornos eyaculatorios (especialmente demora en eyacular y falta de eyaculación) e impotencia en pacientes masculinos con depresión administrados con citalopram (n=404) fue de 3,7%, 6,2% y 3,2%, respectivamente. En las pacientes mujeres deprimidas administradas con citalopram (n=623), la incidencia informada de libido disminuida y anorgasmia fue 1,3% y 1,1%, respectivamente.

Cambios en el peso

Los pacientes tratados con citalopram en ensayos controlados experimentaron una pérdida de peso de alrededor de 0,5 kg en comparación con los tratados con placebo que no experimentaron cambios.

Reacciones adversas después de discontinuar El tratamiento (o reducir La dosis)

Se han recibido reportes de reacciones adversas al discontinuar el citalopram (especialmente cuando se hizo en forma abrupta), que incluye pero no está limitada a los siguientes síntomas: mareos, sueños extraños, disturbios sensoriales (que incluye parestesia y sensación de electricidad), agitación, ansiedad, indiferencia emocional, falta de concentración, dolor de cabeza, migraña, temblores, náusea, vómitos y sudoración u otros síntomas que pueden ser de significancia clínica (ver PRECAUCIONES Y DOSIFICACION Y ADMINISTRACIÓN).

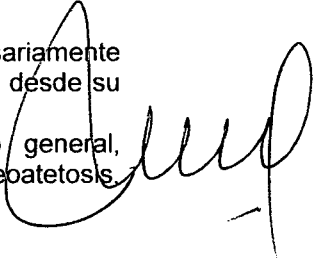
Los pacientes deben ser monitoreados por estos o cualquier otro síntoma. Siempre que sea posible se aconseja una reducción gradual de la dosis durante varias semanas antes que una interrupción abrupta del tratamiento. Si después de discontinuar el tratamiento o disminuir la dosis, se presentan síntomas intolerables, debe manejarse una titulación de la dosis sobre la base de la respuesta clínica del paciente. Estos eventos son por lo general auto-limitantes. Los síntomas asociados con la interrupción también se han reportado para inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ver PRECAUCIONES Y DOSIFICACION Y ADMINISTRACIÓN).

Efectos Adversos observados durante la evaluación post-lanzamiento de Citalopram

Los eventos adversos que fueron reportados como temporarios (pero no necesariamente casuales) asociados con el tratamiento con citalopram en por lo menos 3 pacientes desde su introducción al mercado, incluyen:

Función hepática anormal, disfunción renal aguda, agravamiento del estado general, empeoramiento de la migraña, acatisia, anafilaxis, angioedema, asma, coreopatosis,


Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado


Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica



convulsión NOS, disminución del nivel de droga, disminución en el tiempo de protrombina, delirios, disquinesia, equimosis, eosinofilia, necrosis epidérmica, eritema multiforme, hemorragia gastrointestinal, problemas ginecológicos, anemia hemolítica, hepatitis, hipersensibilidad NOS, hiperprolactinemia, hipomanías, hiponatremia, aumento del nivel de droga, aumento del tiempo de protrombina, menometrorragia, sacudidas mioclónicas, síndrome neuroléptico maligno, neuropatía, nistagmus, pancreatitis, pancitopenia, púrpura NOS, rbdomiolisis, síndrome de serotonina, SIADH, abortos espontáneos/muerte fetal, ideas suicidas, trombocitopenia, vasodilatación, arritmia ventricular, torsadas de pointes, y síndrome de abstinencia.

Sobredosis:

El citalopram bromhidrato posee un amplio margen de seguridad con respecto a una posible sobredosis. Los casos de sobredosis incluyen una ingesta de citalopram ya sea sola o en combinación con otras drogas y/o alcohol. Se han reportado casos de sobredosis de citalopram que promediaron desde los 180 mg hasta los 2000 mg durante el desarrollo clínico pre-lanzamiento al mercado. Todos los pacientes se recuperaron. Un paciente, que ingirió más de 1500 mg de citalopram tuvo anomalías ECG reversibles, de lo cuál lo más importante fue la prolongación del QTc.

El citalopram se prescribe a pacientes con potencial riesgo de suicidio y se han recibido reportes de intento de suicidio después de su introducción en el mercado. Los informes recibidos post-lanzamiento sobre sobredosis incluyen casos fatales con la ingestión de citalopram así como casos no fatales de sobredosis que incluyeron hasta 5200 mg. En muchos casos, los detalles correspondientes a la dosis exacta de citalopram o combinaciones con otras drogas y/o alcohol no se encuentran disponibles. A pesar de que la mayoría de los pacientes se recuperó sin secuelas, se han reportado fatalidades en dosis de citalopram de hasta 3920 mg.

Se han reportado casos fatales de síndrome de serotonina en pacientes con sobredosis de moclobemida (Manerix®) y citalopram. Las concentraciones en plasma de moclobemida estuvieron en el orden de los 16 y 90 mg/L (promedio terapéutico: 1 a 3 mg/L) y los de citalopram entre 0.3 y 1.7 mg (concentración terapéutica: 0.3 mg/L). Esto indica que una dosis relativamente baja de citalopram, ingerida con una sobredosis de moclobemida representa un grave riesgo para el paciente.

Los síntomas más comunes con una sobredosis de citalopram incluyen mareos, sudoración, náusea, vómitos, temblores y somnolencia. En casos menos comunes, los síntomas observados incluyeron confusión, pérdida de la conciencia, convulsiones, coma, taquicardia sinusal, cianosis, hiperventilación y rbdomiolisis.

Manejo de la sobredosis

Establecer y sostener las vías respiratorias libres a fin de asegurar una adecuada ventilación y oxigenación. El lavado gástrico y el uso de carbón activado pueden ponerse bajo consideración. Se recomienda el monitoreo de los signos vitales y cardíacos, así como medidas generales sintomáticas y de contención. No existe un antídoto específico para el citalopram.

Debido al alto volumen de distribución de citalopram, la diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión no suelen tener ningún beneficio.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, comunicarse con:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA): (011) 4961-8447

Modo de Conservación:

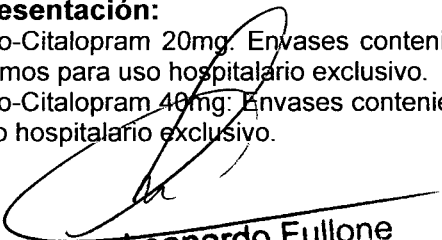
Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C a 30°C.

Presentación:

Apo-Citalopram 20mg. Envases conteniendo 30, 100 y 500 comprimidos recubiertos, los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Apo-Citalopram 40mg: Envases conteniendo 30, 100 comprimidos recubiertos este último para uso hospitalario exclusivo.

M3


Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
 Apoderado


 Farm. Amneris Gatti
 APOTEX S.A.
 Directora Técnica

5805



MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (+54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive – Toronto- Ontario- Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 54.888

Fecha de la revisión: Mayo, 2012

MB



Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado



Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica