DISPOSICION 5553/2007
ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA (A.N.M.A.T.)

Salud pública -- Laboratorios titulares de certificados de especialidades medicinales que contengan como principio activo Citalopram -- Obligación de incluir determinada información en sus prospectos.
del 17/09/2007; Boletín Oficial 19/09/2007

VISTO la Resolución del ex Ministerio de Salud y Acción Social Nº706/93, las Disposiciones A.N.M.A.T. Nº5904/96, Nº3855/98, y Nº7908/2004, el Expediente Nº1-0047-0000-001839-07-9 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y
CONSIDERANDO:
Que por el artículo 8º, inc. ñ) del Decreto Nº1490/92, esta Administración Nacional está facultada para adoptar las medidas más oportunas para proteger la salud de la población ante la detección de cualquier factor de riesgo relacionado con los productos, substancias, elementos o materiales comprendidos en el Artículo 3º de la mencionada norma.
Que el artículo 3º inc. a) del Decreto Nº1490/92 establece que esta A.N.M.A.T. tendrá competencia en todo lo referido a "el control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnología biomédicos y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana."
Que la información de seguridad y advertencias de uso de los medicamentos es uno de los ítem que deben estar contenidos en los prospectos con los que se comercializan los medicamentos, a cuyos efectos la A.N.M.A.T. dictó la Disposición ANMAT Nº5904/96, e implementó un procedimiento de actualización ágil por razones de seguridad a través del dictado de la Disposición A.N.M.A.T. Nº3855/98.
Que esta Administración Nacional tiene registrados entre las especialidades medicinales conteniendo como principio activo CITALOPRAM que pertenece al Grupo de Inhibidores de la recaptación de Serotonina (IRS), las cuales se hallan inscriptas bajo la condición de Venta Bajo receta Archivada (Lista IV).
Que para este Grupo de medicamentos, IRS, esta Administración Nacional estableció por la Disposición ANMAT Nº7908/2004 recomendaciones y advertencias que se deben incluir en los prospectos de esas especialidades medicinales.
Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos ha procedido con fines de actualización a la revisión de toda información de seguridad relacionada al CITALOPRAM consistente en informes de la Food and Drug Administration (FDA) -agencia de USA-, de la Agencia de Medicamentos Europea, del Reino Unido y de España.
Que la Comisión de Revisión y Normatización de Rótulos y Prospectos abocada principalmente a la adecuación de los prospectos de Condición de Venta Bajo Receta en cualquiera de sus modalidades, según los lineamientos de la Disposición 5904/96, recomienda se actualice no sólo la información de seguridad sino de toda la información relevante que debe estar contenida en los prospectos de las especialidades medicinales que contengan CITALOPRAM.
Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han

tomado la intervención de su competencia.
Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº1490/92 y el Decreto Nº197/02.
Por ello,
EL INTERVENTOR
DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS
Y TECNOLOGIA MEDICA
DISPONE:

Artículo 1º- Los laboratorios titulares de certificados de especialidades medicinales que contengan como principio activo CITALOPRAM deberán actualizar sus prospectos según la información consignada en el Anexo I de la presente Disposición, que forma parte integrante de la misma.
Art. 2º- Los laboratorios titulares de certificados de productos a los que se hace referencia en el artículo 1º precedente, deberán adecuar los respectivos prospectos según lo establecido en la presente Disposición mediante el trámite previsto en la Disposición A.N.M.A.T. Nº3855/98 dentro de un plazo de 60 (SESENTA) DIAS CORRIDOS contados a partir de la entrada en vigencia de la presente disposición.
Art. 3º- El incumplimiento de la presente Disposición hará pasibles a los infractores de las sanciones previstas en la Ley 16.463 y en el Decreto Nº341/92.
Art. 4º- La presente disposición entrará en vigencia a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.
Art. 5º- Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Comuníquese a las Cámaras y Entidades Profesionales. Dése a la Dirección de Planificación y Relaciones Institucionales, a sus efectos. Dése copia a la Dirección de Evaluación de Medicamentos, al Departamento de Farmacovigilancia y al Instituto Nacional de Medicamentos. Cumplido, archívese PERMANENTE.
- Manuel R Limeres.

PROYECTO DE PROSPECTO
NOMBRE COMERCIAL
CITALOPRAM Forma farmacéutica
Industria
Venta Bajo Receta Archivada-PSI IV
FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
ACCION TERAPEUTICA
Antidepresivo (Clasificación ATC N06 AB04)
INDICACIONES TERAPEUTICAS
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 FARMACOLOGICAS
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 Acido Gamma-Aminobutírico (GABA).
El Citalopram no posee o tiene muy baja afinidad a una serie de receptores, como ser 5-HT1A, 5-HT2, receptores dopaminérgicos D1 y D2 y los receptores alfas, alfa1, 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 (Tmax promedio 3 horas). La biodisponibilidad oral es aproximadamente del 80%.
Distribución: El volumen aparente de distribución es aproximadamente 12 - 17 litros/kg. La unión a proteínas plasmáticas está por debajo del 80% para el Citalopram y sus principales metabolitos.
Biotransformación: El Citalopram es metabolizado a los metabolitos activos 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 (T½b) es aproximadamente de un día y medio y el clearance sistémico del Citalopram (C1s) es de 330 ml/minuto, con aproximadamente 20% debido a eliminación renal.
El Citalopram es principalmente excretado por vía hepática (85%) y el restante (15%) a través de los riñones. Aproximadamente un 12-23% de la dosis diaria es excretada en la orina como Citalopram no modificado. El clearance hepático (residual) es aproximadamente de 0,3 litros/minuto y el clearance renal de aproximadamente 0,05 - 0,08 litros/minuto.
La farmacocinética de la dosis única y la dosis múltiple de Citalopram son lineales y proporcional con la dosis en un rango de 10-60 mg/día. La biotransformación del Citalopram es principalmente hepática, con una vida media terminal promedio de aproximadamente 35 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio a dosis única diaria son logradas en aproximadamente una semana. En estado de equilibrio, el grado de acumulación del Citalopram en plasma, basado en la vida media, 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.
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. Actualmente no hay información disponible para el tratamiento de pacientes con función renal severamente reducida (clearance de creatinina << 20 ml/min).
POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION
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. Sin embargo, dependiendo de la respuesta individual del paciente y de la severidad de la depresión, la dosis puede incrementarse hasta un máximo de 60 mg diarios. 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 60 mg diarios, dependiendo de la respuesta individual del paciente.

Tratamiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC)

Se recomienda una dosis inicial de 20 mg diarios de Citalopram. La dosis puede aumentarse a intervalos de 20 mg a 60 mg diarios, si así fuese necesario, según criterio clínico.

Pacientes Ancianos (mayores a 65 años de edad)

La dosis inicial recomendada en pacientes ancianos es de 20 mg/día. La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 40 mg diarios.

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

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

Pacientes con Insuficiencia Hepática

La dosis inicial recomendada en pacientes con función hepática reducida es de 20 mg/día. Estos pacientes no deberían recibir dosis mayores a 30 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.

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

MODO DE ADMINISTRACION

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.

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 hipertermia, 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 sinergísticamente 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:
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 estos 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.
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 paradojal
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.

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 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.

Aunque Citalopram no está asociado con el desarrollo de anormalidades 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 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 (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 coadministración 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 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 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 del 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 pueda 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-adminsitración 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.
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.

EFECTOS 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 (£ 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 ³ 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			
Falta de eyaculación	2,4*	-	
	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

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			
Falta de eyaculación	2,4*	-	
	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-espuesta 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.
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 lavaje gástrico y el uso de carbón activado debería realizarse tan pronto como sea posible después de la ingestión. Se recomienda observar cuidadosamente al paciente y controlar los signos cardíacos y vitales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

PRESENTACIONES: Uso Hospitalario Exclusivo a partir de 100 comprimidos

LEGISALUD ARGENTINA

Copyright © BIREME Contáctenos