

Zentius

Citalopram

Vía oral

Comprimidos recubiertos

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene Citalopram (como Citalopram bromhidrato) 20 mg; Excipientes: Copovidona; Croscopolidona; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dioxidio de titanio; Triacetina; Azul patente V laca aluminica; Amarillo de quinolina, laca aluminica.

Acción terapéutica

Antidepresivo. Código ATC: N06 AB04.

Indicaciones

Zentius está indicado en el tratamiento del:

- Trastorno depresivo mayor (según DSM IV).
- Trastorno de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia. Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) (según DSM IV).

Acción farmacológica

Estudios bioquímicos y sobre el comportamiento han demostrado que Citalopram es un inhibidor de la recaptación de Serotonina (5-HT). El tratamiento a largo plazo con Citalopram en ratas no provoca a fenómeno alguno de tolerancia inducida. Citalopram es un inhibidor altamente selectivo de la recaptación de Serotonina (IRS), con mínimo efecto sobre la captación de Noradrenalina (NA), Dopamina (DA), y Ácido Gamma-Aminobutírico (GABA).

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 IRSR e IMAO, Citalopram suprime el sueño REM e incrementa el sueño profundo de ondas lentas.

Farmacocinética:

Absorción: La absorción es casi completa e independiente de la ingesta de comida (T_{max} 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 es por debajo del 80% para Citalopram y sus principales metabolitos.

Biotransformación: Citalopram es metabolizado a los metabolitos activos demetil-citalopram, didemetil-citalopram, óxido-N-citalopram y un derivado del ácido proiónico deaminado inactivo. Todos los metabolitos activos son también IRSR, aunque más débiles que la droga madre. 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 β}) es aproximadamente de un día y medio y el clearance sistémico del Citalopram (Cl_s) es de 330 ml/minuto, con aproximadamente 20% debido a eliminación renal. 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.

Linealidad: 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 de edad avanzada (> 65 años): En pacientes de edad avanzada 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 de edad avanzada que los observados en pacientes jóvenes, tratados con la misma dosis. La dosis máxima recomendada es 20 mg/día. Función hepática reducida: 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: 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

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.

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 de edad avanzada (mayores a 65 años de edad): La dosis máxima recomendada en pacientes de edad avanzada 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 periodo 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.

Forma 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 (IRS) 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, miclonus, 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 IRSR y habían comenzado el tratamiento con un IMAO. Algunos casos presentaban características semejantes al síndrome neuroleptico maligno. Asimismo, limitados datos en animales sobre los efectos del uso combinado de IRSR e IMAO sugieren que estos fármacos pueden actuar en forma sinérgica elevando la presión sanguínea y evocar conducta excitatoria. El tratamiento con Citalopram debe iniciarse 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).

- Citalopram está contraindicado en combinación con linezólid, excepto que se pueda garantizar una minuciosa observación y monitoreo de la presión arterial.

Advertencias y precauciones

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 IRSR 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 (incluyendo impulsividad), impulsividad, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos 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 IRSR (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.

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 ansiosígeno (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 ingresa 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 Citalopram posee efectos anticonvulsivantes, 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.

Citalopram se debe interrumpir si el paciente desarrolla convulsiones. Se debe evitar el uso de Citalopram en pacientes con epilepsia inestable y los pacientes con epilepsia controlada, deben ser controlados cuidadosamente. Se debe interrumpir el tratamiento con Citalopram si se produce un incremento en la frecuencia de las convulsiones. Suicidio/Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico: La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (hechos relacionados con el suicidio). El riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca esta mejoría. El posible incremento del riesgo de suicidio en las fases precoces de la recuperación, es una experiencia clínica general. Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe Citalopram, se pueden también asociar con un incremento de hechos relacionados con el suicidio. Además, estas patologías pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor, se deben realizar cuando se tratan pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Pacientes con historial de hechos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas previo al inicio del tratamiento se conoce que poseen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento.

Un meta análisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados con placebo, en pacientes menores de 25 años. El tratamiento farmacológico se debe acompañar de un seguimiento cercano de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, especialmente, al inicio del tratamiento así como después de un cambio de dosis.

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

Acetaminofén/Paracetamol: El uso de Citalopram se ha asociado con la aparición de acatísia, caracterizada por intranquilidad y necesidad de estar en movimiento, frecuentemente acompañadas de dificultad para sentarse o permanecer en reposo. Su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes en los que aparece esta sintomatología, puede ser perjudicial aumentar la dosis y puede ser necesario valorar el uso de Citalopram.

Síndrome Serotoninérgico: Raramente se ha reportado la ocurrencia de “síndrome serotoninérgico” en pacientes que estaban recibiendo inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (IRS). Una combinación de síntomas, posiblemente incluyendo agitación, confusión, temblor, mioclonías e hipertermia, podrían indicar el desarrollo de esta condición. El tratamiento con Citalopram debe ser interrumpido e iniciarse tratamiento sintomático. Medicamentos serotoninérgicos: Citalopram no se debe utilizar concomitantemente con medicamentos con efectos serotoninérgicos, tales como, smantriptán u otros triptanos (como oxitriptán), tramadol, opioides (incluidos tramadol y buprenorfina) y triplefano, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico.

Hemorragia: Se han observado anomalías en el sangrado cutáneo, tal como equimosis y púrpura, hemorragias genéologicas o gastrointestinales, o sangrado de mucosas con la administración de los IRSR. Se aconseja administrar con precaución en los pacientes que están tomando IRSR, particularmente en concomitancia con drogas conocidas de afectar la función plaquetaria (por ejemplo antipléticos 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).

Los IRSR pueden incrementar el riesgo de hemorragia postparto.

Psicosis: El tratamiento de pacientes psicóticos con episodios depresivos puede incrementar síntomas psicóticos. Hierba de San Juan (también conocido como Hipérico, Corazoncillo): La administración concomitante de IRSR y remedios herbares que contengan Hierba de San Juan (Hypericum perforatum) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver Interacciones medicamentosas), por lo que no se deben administrar en forma concomitante.

Terapia Electro-Convulsiva: No existen estudios clínicos que establezcan el riesgo o beneficio de utilizar en forma combinada la terapia electro-convulsiva y 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 anti-diabética 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 periodo de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión (ver Posología y forma de administración).

El riesgo de reacciones de retirada depende de varios factores, duración del tratamiento, dosis utilizada y el ritmo de la reducción de dosis. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestasia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas se suelen presentar durante los primeros días de discontinuación del tratamiento; sin embargo, en raras ocasiones, se han comunicado casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Normalmente estos síntomas son autolimitados y se resuelven en dos semanas, aunque en algunos pacientes, su duración se puede prolongar (2 o 3 meses o más). Por lo tanto, es importante tener en cuenta que cuando se suspende el tratamiento con Citalopram, se debe reducir gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o incluso meses, de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

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).

Prolongación del Intervalo QT: El uso de este medicamento puede causar cambios en la actividad eléctrica cardíaca (prolongación del QT).

Durante el periodo de postcomercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes predominantemente en mujeres, pacientes con hipotatsemia o en los que existía historia previa de prolongación del intervalo QT o algún tipo de patología cardíaca.

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardias significativas, en aquellos que hayan tenido un infarto de miocardio reciente o con insuficiencia cardíaca descompensada.

Los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico como la hipotatsemia y la hipomagnesemia, incrementan el riesgo de sufrir arritmias malignas, por lo que se deben corregir antes de iniciar tratamiento con Citalopram. Si durante el tratamiento (con Citalopram) aparecen signos de arritmia, se debe suspender el medicamento y realizar un electrocardiograma. Glaucoma de ángulo cerrado: Los IRSR, incluyendo Citalopram, pueden afectar al tamaño de la pupila, dando lugar a miidriasis. Este efecto miidriático puede estrechar el ángulo del ojo dando lugar a una presión intraocular aumentada y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes con predisposición. Por lo tanto, Citalopram se debe usar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o antecedentes de glaucoma.

Disfunción sexual: Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (impotencia, trastornos de la eyaculación, insuficiencia eyaculatoria). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del IRSR/IRSN.

Interacciones medicamentosas

Interacciones farmacodinámicas: A nivel farmacodinámico, se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con Citalopram y moclobemida y buspirona.

Asociaciones contraindicadas:

Inhibidores de la MAO: El uso concomitante de Citalopram e inhibidores de la MAO, puede ocasionar efectos adversos graves, incluyendo el síndrome serotoninérgico. Se han notificado casos de reacciones graves y algunas veces mortales en pacientes recibiendo un ISRS en combinación con un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO), incluyendo el IMAO irreversible selegilina y los IMAOs reversibles linezolid y moclobemida y en pacientes que han dejado de tomar recientemente un ISRS y han iniciado un tratamiento con un IMAO.

Algunos casos se presentan con características similares al síndrome serotoninérgico. Los síntomas de la interacción de un principio activo con un IMAO incluyen: Agitación, temblor, mioclonía e hipertermia. Pimozida: La co-administración de una única dosis de pimozida 2 mg en pacientes tratados con Citalopram racémico 40 mg/día durante 11 días causó aumento del área bajo la curva y el C_{max} de pimozida, aunque no fue consistente a lo largo de todo el estudio. La co-administración de pimozida y Citalopram resultó en un aumento promedio del intervalo QTc de aproximadamente 10 milisegundos. Debido a la interacción observada a bajas dosis de pimozida, la administración concomitante de Citalopram y pimozida está contraindicada.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT: No se han realizado estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos con Citalopram y otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. No se puede excluir un efecto aditivo de Citalopram y estos medicamentos. Por lo tanto, está contraindicada la administración de Citalopram con medicamentos que prolongan el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clase IA y III, antipsicóticos (por ejemplo, derivados de fenotiazinas, pimozida, haloperidol), antidepressivos tricíclicos, ciertos agentes antimicrobianos (por ejemplo, esparfloxacin, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamida), medicamentos contra la malaria particularmente halofantrina), ciertos antihistamínicos (astemizol).

Asociaciones que requieren precaución de uso:

Selegilina (inhibidor MAO-B selectivo): Un estudio de interacción farmacocinético/farmacodinámico con administración concomitante de Citalopram (20 mg/día) y selegilina (10 mg/día) (un inhibidor MAO-B selectivo), demostró interacciones clínicamente no relevantes. Está contraindicado el uso concomitante de Citalopram y selegilina (a dosis superiores a 10 mg/día).

Litio y Triptofanos: Estudios de interacción farmacocinética entre el Litio y el Citalopram no revelaron interacciones farmacocinéticas. Sin embargo, 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 a la dosis de Litio, siguiendo lineamientos clínicos apropiados.

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.

Medicamentos que pueden producir hemorragias: Se recomienda precaución en pacientes tratados simultáneamente con anticoagulantes, medicamentos que afectan la función plaquetaria, tales como antiinflamatorios no esteroides (AINEs), ácido acetilsalicílico, dipiridamol y ticlopidina u otros medicamentos (por ejemplo, antipsicóticos atípicos), que pueden incrementar el riesgo de hemorragias.

Terapia electroconvulsiva: No existen estudios clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado de terapia electroconvulsiva (TEC) y Citalopram.

Alcohol: Los estudios clínicos no revelaron interacciones farmacodinámicas adversas entre Citalopram y el Alcohol.

De todos modos, no se recomienda la combinación de los ISRS y el alcohol.

Medicamentos que inducen hipotensión / hipomagnesemia: Se debe tener precaución con el uso concomitante de productos que inducen hipotensión / hipomagnesemia ya que estas enfermedades aumentan el riesgo de arritmias malignas.

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo: Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución al usar concomitantemente otros medicamentos capaces de disminuir el umbral convulsivo (por ejemplo, antidepressivos (ISRS), neurolépticos (tioxantenos y butirofenonas), melfluquina, bupropión y tramadol).

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de Citalopram está mediado por las isoenzimas del sistema citocromo P450: CYP2C19 (aprox. 38%), CYP3A4 (aprox. 31%) y CYP2D6 (aprox. 31%). El hecho que Citalopram sea metabolizado por más de una CYP, significa que la inhibición de su biotransformación es menos probable, ya que la inhibición de una enzima puede ser compensada por otra. Por lo tanto, la coadministración de Citalopram con otros medicamentos tiene muy baja probabilidad de producir interacciones farmacocinéticas medicamentosas.

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

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

Cimetidina (inhibidor potente de las CYP2D6, 3A4 y 1A2): Cimetidina, un inhibidor enzimático, puede producir un incremento moderado de los niveles medios de Citalopram, por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre Citalopram junto con cimetidina. Puede ser necesario realizar un ajuste de la dosis.

La coadministración de escitalopram (el enantiómero activo de Citalopram) con omeprazol 30 mg una vez al día (inhibidor de la CYP2C19), dio lugar a un moderado (aproximadamente 50%) aumento en las concentraciones plasmáticas de escitalopram. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 (por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Se puede justificar un ajuste de la dosis.

Metoprolol: Un estudio de interacción farmacocinético-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.

Efecto de Citalopram sobre otros medicamentos:

Levomopromazina, digoxina, carbamazepina: Ningún cambio o sólo muy pequeños cambios sin importancia clínica, se observaron cuando se administró Citalopram con sustratos de la CYP1A2 (clozapina y teofilina), de la CYP2C9 (warfarina), de la CYP2C19 (imipramina y mefenitoína), de la CYP2D6 (esparteína, imipramina, amitriptilina, risperidona) y de la CYP3A4 (warfarina, carbamazepina (y su metabolito carbamazepina epóxido y triazolam)). No se observó interacción farmacocinética entre Citalopram y levomopromazina o digoxina (lo cual indica que Citalopram no induce ni inhibe la glicoproteína P).

Desipramina, imipramina: En un estudio farmacocinético no se demostró ningún efecto en los niveles de Citalopram o imipramina, aunque aumentó el nivel de desipramina, metabolito principal de imipramina. Cuando se combina desipramina con Citalopram, se ha observado un aumento de la concentración plasmática de desipramina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de desipramina.

Embarazo: Datos publicados en mujeres embarazadas (más de 2.500 casos de exposiciones), no indican malformaciones en el feto o toxicidad neonatal, sin embargo, no se debe utilizar Citalopram durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario y sólo bajo una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio. El uso de ISRS durante el tercer trimestre del embarazo puede ocasionar efectos tales como trastornos neuro-conductuales en el recién nacido. Los siguientes efectos se reportaron en neonatos de madres a las que se les administró ISRS hasta el momento del nacimiento: distrés respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura corporal, nerviosismo, irritabilidad, letargo, llanto constante, somnolencia, dificultad para respirar. Estos síntomas pueden ser debidos a efectos serotoninérgicos o síntomas de abstinencia. En la mayoría de los casos, las complicaciones comienzan inmediatamente o poco después del parto (menos de 24 horas).

Estudios epidemiológicos han indicado que el uso de ISRS en el embarazo, particularmente en los últimos meses, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal.

Datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble), de hemorragia posparto, tras la exposición a ISRS/IRSN en el mes previo al parto.

Lactancia: 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 capacidad para conducir y utilizar máquinas: 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.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con Citalopram son generalmente de intensidad leve y transitoria. Son más frecuentes durante la primera o las dos primeras semanas del tratamiento, y posteriormente, normalmente, van desapareciendo.

Se observó una relación dosis-respuesta para las siguientes reacciones: Sudoración incrementada, sequedad bucal, insomnio, somnolencia, diarrea, náuseas y fatiga.

Las incidencias de las reacciones adversas se las definen como: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	No conocida	Secreción inadecuada de ADH
Trastornos del metabolismo	Frecuente	Disminución del apetito, disminución de peso
	Poco frecuente	Aumento del apetito, peso aumentado
	Rara	Hiponatremia
	No conocida	Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Agitación, disminución de la libido, ansiedad, nerviosismo, estado de confusión, Mujeres: Orgasmos anormales, sueños anormales
	Poco frecuente	Agresión, despersonalización, alucinación, manía
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Crisis de angustia, bruxismo, inquietud, ideación suicida, conducta suicida (se han comunicado casos de ideas y conductas suicidas durante o poco después de la discontinuación del tratamiento con Citalopram)
	Muy frecuente	Somnolencia, insomnio, cefalea
	Frecuente	Temblor, parestesia, mareo, alteración de la atención
Trastornos oculares	Poco frecuente	Síncope
	Rara	Convulsiones gran mal, Discinesia, alteración del gusto
	No conocida	Convulsiones, síndrome serotoninérgico, trastornos extrapiamidales, acatasis, trastornos del movimiento
Trastornos oculares	Poco frecuente	Midriasis
Trastornos del oído	No conocida	Trastornos visuales
	Frecuente	Tinnitus
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Bradicardia, taquicardia
	No conocida	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado. Arritmia ventricular, incluida torsade de pointes
Trastornos vasculares	Rara	Hemorragia
	No conocida	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios	Frecuente	Bostezos
	No conocida	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Sequedad de boca, náuseas
	Frecuente	Diarrea, vómitos, estreñimiento
	No conocida	Hemorragias gastrointestinales (incluyendo hemorragias rectales)
Trastornos hepato biliares	Rara	Hepatitis
	No conocida	Prueba anormal de función hepática
Trastornos de la piel	Muy frecuente	Incremento de la sudoración
	Frecuente	Prurito
	Poco frecuente	Urticaria, alopecia, rash, púrpura, fotosensibilidad

	No conocida	Equimosis, angioedema
Trastornos musculoesqueléticos	Frecuente	Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor	Frecuente	Impotencia, trastornos de la eyaculación, insuficiencia eyaculatoria
	Poco frecuente	Mujeres: Menorragia
	No conocida	Galactorrea. Mujeres: Metrorragia, hemorragia posparto. Hombres: Priapismo
Trastornos generales	Frecuente	Fatiga, pirexia
	Poco frecuente	Edema
	Rara	Fiebre

Prolongación del intervalo QT: Durante el periodo postcomercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT, así como de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes predominantemente en mujeres, pacientes que presentaban hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardíaca.

Fracturas óseas: Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 o más años de edad, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS. El mecanismo subyacente de este riesgo es desconocido.

Sobreuso/fración

Síntomas: En los casos de sobredosis registrados con Citalopram, los síntomas observados han sido: Convulsiones, taquicardia, somnolencia, alargamiento del intervalo QT, coma, vómitos, temblores, hipotensión, paro cardíaco, náuseas, síndrome serotoninérgico, agitación, bradicardia, mareos, bloqueo de rama, alargamiento del intervalo QRS, hipertensión, midriasis, torsade de pointes, estupor, sudoración, cianosis, hiperventilación y arritmia auricular y ventricular.

Tratamiento: No hay antídoto específico. El tratamiento es sintomático y de soporte. El lavado gástrico, laxantes osmóticos (como sulfato sódico) 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. Si el estado de conciencia del paciente está deteriorado, se podrá proceder a intubación. Es aconsejable realizar monitorización del ECG en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva/bradiarritmias, aquellos que estén tomando medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT, o en los que presenten alteraciones del metabolismo p. ej., pacientes con insuficiencia hepática. Ante la eventualidad de una sobredosisificación, 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.

Presentación

Zentius Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.



Comprimidos recubiertos cilíndricos, color verde claro, ranurados, codificados CL 20 en una cara y con isotipo de identificación Roemmers en la otra.

Instrucciones para fraccionar los comprimidos ranurados:

Si fuese necesario -por prescripción médica- fraccionar el comprimido, se recomienda el siguiente procedimiento: Apoyar el comprimido sobre una superficie plana y rígida.

Ejercer presión con las yemas de los dedos de ambas manos, simultáneamente, sobre los laterales de la ranura hasta partirlo.



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

Venta bajo receta archivada. Pí. IV.

Industria Argentina.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado No° 42.687. Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo, Farmacéutica.

Elaborado en José E. Rodó 6424, C1440AKJ Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha de última actualización: Mayo de 2025.

Producto medicinal.

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

Información a profesionales y usuarios: ☎ 0-800-333-5658

Roemmers S.A.I.C.F.

Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos Pcia. de Buenos Aires.

www.roemmers.com.ar

B 1116201842
15220 0126



90