

PROYECTO DE PROSPECTO

Humorap 20 – 40 **Citalopram 20 – 40 mg** **Comprimidos Recubiertos.**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



FÓRMULA

Humorap 20

Cada Comprimido Recubierto contiene: Citalopram (como Citalopram Bromhidrato) 20 mg.
Excipientes: Almidón de Maíz, Lactosa, Copovidona, Celulosa Microcristalina, Carboximetilcelulosa Reticulada, Estearato de Magnesio, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).

Humorap 40

Cada Comprimido Recubierto contiene: Citalopram (como Citalopram Bromhidrato) 40 mg.
Excipientes: Almidón de Maíz, Lactosa, Copovidona, Celulosa Microcristalina, Carboximetilcelulosa Reticulada, Estearato de Magnesio, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).

(*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

(*2) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa, Maltodextrina, Triacetina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo. Clasificación ATC: N06AB04.

INDICACIONES

Humorap está indicado para el tratamiento de:

- Trastorno depresivo mayor (según DSM-IV), tanto inicial como de mantenimiento para evitar la recaída.
- Trastorno de angustia (trastornos de pánico) con o sin agorafobia (según DSM-IV).
- Fobia social (según DSM-IV).
- Trastorno de ansiedad generalizada (según DSM-IV).
- Trastorno obsesivo-compulsivo (según DSM-IV).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

Humorap contiene como principio activo Citalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). La inhibición de la recaptación de la serotonina (5-HT) es el único mecanismo de acción probable que explique los efectos farmacológicos y clínicos de Citalopram.

IF-2022-20878154-APN-DERM#ANMAT

Bagó

Ética al servicio de la salud

Citalopram carece de o tiene una baja afinidad por receptores como 5-HT1A, 5-HT2, receptores dopaminérgicos D1 y D2, alfa-1, alfa-2, betaadrenérgicos, histaminérgicos H1, colinérgicos muscarínicos, benzodiazepínicos y opioides.

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 antidepressivo total.

Al igual que los antidepressivos tricíclicos, otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), el Citalopram suprime el sueño REM e incrementa el sueño profundo de ondas lentas.

Farmacocinética

Absorción

La absorción es casi completa e independiente de la ingestión de alimentos. La concentración plasmática máxima tras dosis múltiples se alcanza en un tiempo medio de 3 horas. La biodisponibilidad del Citalopram es de alrededor del 80%.

Distribución

El volumen aparente de distribución tras la administración oral es de 12 a 17 l/kg aproximadamente. La unión a proteínas plasmáticas está por debajo del 80% para el Citalopram y sus principales metabolitos.

Biotransformación

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

Eliminación

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

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

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

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

En pacientes ancianos se ha demostrado que Citalopram presenta 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. (ver “**POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

Insuficiencia hepática

El Citalopram es eliminado más lentamente en pacientes con función hepática reducida. La vida media del Citalopram fue aproximadamente dos veces mayor (83 *versus* 37 horas) y la concentración media en estado de equilibrio fue aproximadamente un 60% más alta que en pacientes con función hepática normal. La farmacocinética de los metabolitos no ha sido estudiada en esta población. El Citalopram no fue determinado estereoselectivamente y, por lo tanto, la magnitud del aumento del Citalopram es desconocida. En consecuencia, estos datos deben ser interpretados con precaución (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

Insuficiencia renal

El Citalopram es eliminado más lentamente en pacientes con reducción leve a moderada de la función renal. En pacientes con función renal disminuida (*clearance* de creatinina 10-53 ml/min), se ha observado que el Citalopram presenta una vida media más larga. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos no han sido estudiadas, pero podrían estar elevadas. Actualmente no hay información disponible para el tratamiento de pacientes con función renal severamente reducida (*clearance* de creatinina < 20 ml/min). (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

Polimorfismo

En los individuos considerados metabolizadores lentos sobre la base de la actividad CYP2C19, la concentración plasmática de Citalopram puede ascender al doble de la observada en los metabolizadores amplios. No se observaron cambios significativos de la exposición en los metabolizadores pobres con respecto a CYP2D6 (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

No se ha demostrado aún la seguridad del Citalopram administrado en dosis superiores a 40 mg diarios.

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

Pacientes adultos

Tratamiento del trastorno depresivo mayor

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

Tratamiento del trastorno de angustia (trastorno de pánico)

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

Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

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

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

Tratamiento de la fobia social

La dosis habitual es de 20 mg una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 40 mg, según la respuesta individual del paciente. Se recomienda continuar el tratamiento

durante por lo menos 12 semanas para consolidar la respuesta, y controlar regularmente al paciente para evaluar los beneficios del tratamiento.

Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada

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

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

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

Posologías especiales

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad)

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

Niños y adolescentes (< 18 años)

No se recomienda su administración en niños y adolescentes menores de 18 años, pues la seguridad y la eficacia del Citalopram, no han sido aún investigadas en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se aconseja administrar con precaución en pacientes con función renal severamente disminuida (*clearance* de creatinina < 30 ml/min) (ver “Farmacocinética”).

Pacientes con insuficiencia hepática

Se recomienda una dosis inicial de 10 mg durante las 2 primeras semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg diarios, según la respuesta individual del paciente (ver “Farmacocinética”). Citalopram debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Metabolizadores pobres del CYP2C19

En pacientes con antecedentes conocidos de ser metabolizadores pobres con respecto al CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las dos primeras semanas de tratamiento. La dosis puede incrementarse hasta 10 mg diarios, según la respuesta individual del paciente (ver “Farmacocinética”).

Duración del tratamiento

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

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

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

CONTRAINDICACIONES

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

Tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) no selectivos, irreversibles, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con agitación, temblor, hipertermia,

etc. Citalopram no debe administrarse antes de 14 días tras la interrupción de un IMAO irreversible o antes del tiempo especificado tras interrupción de un IMAO reversible. Los IMAO no deben introducirse antes de 7 días tras la interrupción de Citalopram.

Tratamiento concomitante con IMAO-A (por ejemplo, moclobemida) reversibles o el IMAO no selectivo reversible, linezolid, debido al riesgo de aparición de un síndrome serotoninérgico. Pacientes con prolongación del intervalo QT conocido o síndrome de QT prolongado congénito. Medicamentos que prolongan el intervalo QT.

Embarazo y lactancia (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”)

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:

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

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS (inhibidores de la recaptación de serotonina) 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 (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Exacerbación clínica y riesgo de suicidio

En comparación con el placebo, los antidepresivos aumentaron el riesgo de ideas y conductas suicidas (suicidabilidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18-24 años) en estudios de corto plazo con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Quienes consideren el empleo de Citalopram u otro antidepresivo en un niño, adolescente o adulto joven deberán evaluar este riesgo frente a la necesidad clínica. Los estudios de corto plazo no demostraron un aumento del riesgo de suicidabilidad con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años. En cambio, se observó una reducción del riesgo de suicidabilidad con antidepresivos *versus* placebo en adultos de 65 años y mayores.

Se recomienda considerar para el uso de Citalopram las siguientes advertencias y precauciones relacionadas con el grupo terapéutico de los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).

Prolongación del intervalo QT

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

Se recomienda tener precaución en pacientes con bradicardia significativa o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardíaca descompensada.

Las alteraciones electrolíticas como hipopotasemia e hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con Citalopram.

Si se tratan pacientes con enfermedad cardíaca estable, se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento.

Si durante un tratamiento con Citalopram se presentan signos de arritmia cardíaca, el tratamiento debe ser discontinuado y debe realizarse un ECG.

Niños y adolescentes (menores a 18 años de edad)

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

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

Ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”.

Uso concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa

Ver “CONTRAINDICACIONES” e “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”.

Ansiedad paradójal

Algunos pacientes con trastornos de pánico pueden presentar un aumento de la ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójal 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 paradójal (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Convulsiones

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

Manía

En pacientes con enfermedad maniaco-depresiva, puede producirse un cambio hacia la fase maníaca. Los ISRS se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía / hipomanía. La administración de ISRS se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen una fase maníaca.

Psicosis

El tratamiento de pacientes psicóticos con episodios depresivos puede incrementar los síntomas psicóticos.

Diabetes

IF-2022-20878154-APN-DERM#ANMAT


Ética al servicio de la salud

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

Acatisia / inquietud psicomotora

El uso de ISRS se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por una sensación subjetiva de inquietud molesta y desagradable y por la necesidad de moverse, a menudo acompañadas de dificultad para sentarse o permanecer de pie. Su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes en los que aparece esta sintomatología, el aumento de dosis puede ser perjudicial y puede ser necesario valorar el uso de Citalopram.

Hiponatremia

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

Hemorragia

Se han descrito alteraciones del tiempo de sangrado cutáneo y/o alteraciones hemorrágicas, como equimosis, hemorragias ginecológicas, sangrado gastrointestinal y otros sangrados cutáneos o mucosos con los ISRS. Se recomienda precaución en pacientes tratados con ISRS, especialmente en aquellos tratados concomitantemente con fármacos que afectan la función plaquetaria o de otros principios activos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia (por ejemplo, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con antecedentes de tendencia al sangrado (ver “Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción”).

Los ISRS y los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Noradrenalina (ISRN) pueden incrementar el riesgo de hemorragia post-parto.

Terapia electroconvulsiva (TEC)

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

Inhibidores selectivos reversibles de la MAO-A

La combinación de Citalopram con inhibidores selectivos de la MAO-A (moclobemida) no está recomendada debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (ver “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Síndrome serotoninérgico

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

Se ha reportado síndrome serotoninérgico, en raras ocasiones, en pacientes que utilizan concomitantemente ISRS con medicamentos serotoninérgicos. La aparición de una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclonía e hipertermia podría indicar el desarrollo de este cuadro. De ocurrir, se debe inmediatamente discontinuar el tratamiento con Citalopram y el medicamento serotoninérgico e iniciar un tratamiento sintomático.

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

La administración concomitante de ISRS y medicamentos fitoterápicos que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina / inhibidores de la recaptación de serotonina - epinefrina pueden ocasionar síntomas de disfunción sexual. Existen reportes de disfunción sexual duradera cuando los síntomas han continuado luego de discontinuar estos medicamentos.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes

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

Glaucoma de ángulo cerrado

Los ISRS incluyendo Citalopram pueden afectar el tamaño de la pupila dando lugar a midriasis. Este efecto midriático 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, el Citalopram se debe usar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o antecedentes de glaucoma.

Síntomas de discontinuación observados durante la suspensión del tratamiento

Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de discontinuación, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca. En la literatura las reacciones adversas observadas durante la suspensión del tratamiento se presentaron en aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con Citalopram y en el 20% de los pacientes que utilizaron placebo.

El riesgo de reacciones de retirada depende de varios factores entre los que se encuentran la duración del tratamiento, la dosis utilizada y el ritmo de la reducción de dosis. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), 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 suelen presentarse 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 (2-3 meses o más). Por lo tanto, es importante tener en cuenta que cuando se suspende el tratamiento con Citalopram debe reducirse gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO 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 preclínicos y clínicos disponibles no indican que 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).

Pacientes con Intolerancia a la Lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de galactosa o de glucosa.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Combinaciones contraindicadas

- IMAO no selectivos irreversibles

Se reportaron casos de reacciones graves en pacientes que recibían un ISRS en combinación con un inhibidor no selectivo, irreversible de la monoaminoxidasa (IMAO), y en pacientes que discontinuaron recientemente el tratamiento con ISRS e iniciaron tratamiento con estos IMAO. En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico.

Citalopram está contraindicado en combinación con IMAO no selectivos, irreversibles. El tratamiento con Citalopram se puede iniciar 14 días después de discontinuar el tratamiento con un IMAO irreversible. Debe haber transcurrido por lo menos 7 días entre la discontinuación del tratamiento con Citalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo, irreversible.

- Inhibidor selectivo reversible de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de Citalopram con un inhibidor de la MAO-A, como moclobemida está contraindicada. Si la combinación resulta ser necesaria, debe administrarse a dosis mínimas y bajo estrecho monitoreo clínico.

- Inhibidor no selectivo reversible de la MAO (linezolid)

El antibiótico linezolid es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y no debe administrarse a pacientes tratados con Citalopram. Si la combinación resulta ser necesaria, debe darse a mínimas dosis y bajo estrecho monitoreo clínico.

- Inhibidor selectivo irreversible de la MAO-B (selegilina)

En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar un síndrome serotoninérgico. Se coadministraron con seguridad hasta 10 mg/día de selegilina, conjuntamente con Citalopram.

- Prolongación del intervalo QT

No se realizaron estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de Citalopram combinado con otros fármacos que prolongan el intervalo QT. No puede excluirse un efecto aditivo de Citalopram y estos fármacos. Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de Citalopram con fármacos que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos de Clase IA y III, antipsicóticos (por ejemplo, derivados de fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, ciertos agentes antimicrobianos (por ejemplo, sparfloxacin, moxifloxacin, eritromicina IV, pentamidina, tratamiento anti-malárico, especialmente halofantina), ciertos antihistamínicos (por ejemplo, astemizol, mizolastina).

- Pimozida

La coadministración de una única dosis de pimozida 2 mg en pacientes tratados con Citalopram 40 mg/día durante 11 días causó aumento del área bajo la curva y el $C_{máx}$ 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 milisegundos. Debido a la interacción observada a bajas dosis de pimozida, la administración concomitante de Citalopram y pimozida está contraindicada.

Combinaciones que requieren precaución de uso

- Medicamentos serotoninérgicos

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

- Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo

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

- Litio. Triptófano

No se han observado interacciones farmacodinámicas cuando Citalopram se administró concomitantemente con litio. Sin embargo, se han notificado casos de efectos aumentados cuando los ISRS se administraron con litio o triptofano y por lo tanto, el uso concomitante de Citalopram con estos medicamentos debe hacerse con precaución. La monitorización rutinaria de los niveles de litio debe continuarse según la pauta usual. La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (por ejemplo, tramadol, sumatriptán) puede provocar un aumento de los efectos asociados a la 5-HT. Hasta que no se disponga de más información, no se recomienda el uso simultáneo de Citalopram y de agonistas 5-HT tales como sumatriptán y otros triptanos.

- Hierba de San Juan (hipérico)

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

- Anticoagulantes. Antiagregantes

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

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

- TEC (terapia electroconvulsiva)

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

Alcohol

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

Medicamentos que producen hipopotasemia / hipomagnesemia

Se recomienda precaución ante el uso concomitante de medicamentos que producen hipopotasemia / hipomagnesemia ya que estas alteraciones aumentan el riesgo de arritmias malignas.

Interacciones farmacocinéticas

Influencia de otros productos medicinales en la farmacocinética del Citalopram

El metabolismo de Citalopram a desmetil-citalopram está mediado por las isoenzimas del sistema citocromo P450:CYP2C19 (aprox. 38%), CYP3A4 (aprox. 31%) y CYP2D6 (aprox. 31%). El hecho de 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.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Citalopram concomitantemente con inhibidores de CYP2C19 (por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina). Puede ser necesario una reducción de la dosis de Citalopram en base al monitoreo de los efectos adversos durante el tratamiento concomitante.

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

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

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

Alimentos

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

Efecto del Citalopram en la farmacocinética de otros fármacos

Citalopram y desmetil-citalopram son inhibidores insignificantes de las CYP2C9, CYP2E1 y CYP3A4, y sólo inhibidores débiles de las CYP1A2, CYP2C19 y CYP2D6 en comparación con otros ISRS reconocidos como inhibidores significativos.

Levomepromazina, 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 levomepromazina 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.

Carcinogénesis, mutagénesis y 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.

La literatura registra que en estudios de embriotoxicidad en ratas con una dosis de 56 mg/kg/día, la cual ocasiona toxicidad maternal se 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 post-natal 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.

Embarazo

Los datos publicados sobre mujeres embarazadas (más de 2.500 resultados) indican que no hay malformaciones fetales ni toxicidad neonatal. Sin embargo, no debe utilizarse Citalopram durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario y sólo bajo una cuidadosa evaluación del riesgo / beneficio. Debe observarse a los recién nacidos si el uso materno de Citalopram continúa en las últimas etapas del embarazo, particularmente en el tercer trimestre. Debe evitarse la interrupción brusca durante el embarazo. Los siguientes síntomas pueden aparecer en el recién nacido después del uso materno de ISRS en las últimas etapas del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonía, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad, letargo, llanto constante y somnolencia. 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 (menos de 24 horas) del parto.

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 (HPPN). El riesgo observado fue aproximadamente de 5 casos por cada 1000 embarazos. En la población general la HPPN se produce de 1 a 2 casos por cada 1000 embarazos.

Datos observacionales indican un incremento del riesgo (menos que el doble) de hemorragia post-parto luego de la exposición a ISRS / ISRN dentro del mes previo al nacimiento.

Datos en modelos animales han mostrado que Citalopram puede afectar la calidad del esperma. Notificaciones de casos de humanos tratados con algunos ISRS han mostrado que el efecto en la calidad del esperma es reversible. Hasta la fecha no se ha observado impacto sobre la fertilidad humana.

Lactancia

Citalopram se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se estima que el lactante recibirá alrededor del 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. Sin embargo, la información existente es insuficiente para la evaluación del riesgo en el niño. Las mujeres en período de lactancia no deben ser tratadas con Citalopram, salvo que la lactancia sea discontinuada.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Citalopram no altera ni la función intelectual ni el rendimiento psicomotor.

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana del tratamiento y generalmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado.

Las reacciones adversas conocidas de los ISRS y también reportadas para Citalopram ya sea en estudios clínicos controlados con placebo o como eventos espontáneos en la poscomercialización se enumeran a continuación por sistemas de clase de órganos y frecuencia. Las frecuencias fueron tomadas de estudios clínicos; no están corregidas por placebo.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10000$) o frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sangre y órganos linfáticos

Frecuencia desconocida: trombocitopenia.

Sistema inmunitario

Frecuencia desconocida: hipersensibilidad, reacción anafiláctica.

Sistema endócrino

Frecuencia desconocida: secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Metabolismo y nutrición

Frecuente: disminución del apetito, pérdida de peso.

Poco frecuente: aumento del apetito, aumentado de peso.

Rara: hiponatremia.

Frecuencia desconocida: hipopotasemia.

Psiquiátricas

Frecuente: agitación, disminución de la libido, ansiedad, nerviosismo, estado de confusión, orgasmos anormales (mujeres), sueños anormales.

Poco frecuente: agresión, despersonalización, alucinación, manía.

Frecuencia desconocida: crisis de angustia, bruxismo, inquietud, ideación suicida, conducta suicida (1)

Sistema nervioso

Muy frecuente: somnolencia, insomnio, cefalea.

Frecuente: temblor, parestesia, mareo, alteración de la atención.

Poco frecuente: síncope.

Rara: convulsiones gran mal, discinesia, alteración del gusto.

Frecuencia desconocida: convulsiones, síndrome serotoninérgico, trastornos extrapiramidales, acatisia, trastornos del movimiento.

Trastornos oculares

Poco frecuente: midriasis.

Frecuencia desconocida: trastornos visuales.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuente: tinnitus

Cardiovasculares

Poco frecuente: bradicardia, taquicardia.

Rara: hemorragia

Frecuencia desconocida: intervalo QT del electrocardiograma prolongado, arritmia ventricular incluida *torsade de pointes*, hipotensión ortostática.

Respiratorias

Frecuente: bostezos.

Frecuencia desconocida: epistaxis.

Gastrointestinales

Muy frecuente: sequedad bucal, náuseas.

Frecuente: diarrea, constipación, vómitos.

Frecuencia desconocida: hemorragia gastrointestinal (incluida hemorragia rectal).

Hepatobiliares

Rara: hepatitis.

Frecuencia desconocida: prueba de función hepática anormal.

Piel y tejido subcutáneo

Muy frecuente: aumento de la sudoración.

Frecuente: prurito.

Poco frecuente: urticaria, alopecia, rash, púrpura, fotosensibilidad.

Frecuencia desconocida: equimosis, angioedema.

Musculoesqueléticas

Frecuente: artralgias, mialgias.

Aparato genitourinario

Frecuente: Impotencia, trastornos de la eyaculación, incapacidad para eyacular.

Poco frecuente: menorragia, metrorragia, retención urinaria.

Frecuencia desconocida: priapismo, galactorrea, hemorragia post-parto (2)

Generales

Frecuente: fatiga, pirexia.

Poco frecuente: edema.

Rara: fiebre.

(1) Se han comunicado casos de ideas suicidas y conducta suicida durante el tratamiento con Citalopram o poco después de la discontinuación del tratamiento.

(2) Este evento se ha notificado para la clase ISRS / ISRN.

Prolongación del intervalo QT

Durante el periodo poscomercialización, 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 prolongado 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 y antidepresivos tricíclicos. El mecanismo subyacente de este riesgo es desconocido.

Síntomas de retirada durante la suspensión del tratamiento de ISRS

La retirada de Citalopram (particularmente si se realiza de forma brusca) frecuentemente conlleva síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), 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. En general, estos efectos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto, se recomienda que se debería reducir la dosis gradualmente al suspender el tratamiento con Citalopram.

SOBREDOSIFICACIÓN

Toxicidad

Los datos clínicos de sobredosis de Citalopram son limitados y en muchos casos están implicadas sobredosis concomitantes de otros fármacos/alcohol. Se han observado casos mortales de sobredosis con Citalopram solo; de todas formas, la mayoría de los casos mortales han implicado sobredosis con medicaciones concomitantes.

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

IF-2022-20878154-APN-DERM#ANMAT

Bagó

Ética al servicio de la salud

No se conoce un antídoto específico de Citalopram. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Se debe considerar el uso de carbón activado y de laxantes osmóticos (como sulfato sódico) y evacuación estomacal. Si el estado de consciencia está deteriorado, el paciente debe ser intubado. Deben monitorizarse los signos electrocardiográficos y vitales. 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 ej. pacientes con insuficiencia hepática.

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

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

PRESENTACIONES

Humorap 20: Envases conteniendo 14, 28, 50, 100, 504 y 1000 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con la sigla HUM 20 y el logo Bagó, ranurados, color blanco, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario.

Humorap 40: Envases conteniendo 14, 28, 50, 100, 504 y 1000 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con la sigla HUM 40 y el logo Bagó, ranurados, color blanco, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario.

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

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

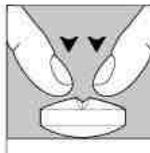
Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 0114344-2216.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 49.609.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

ANTE LA PRESCRIPCIÓN
MÉDICA DE FRACCIONAR EL
COMPRIMIDO, PROCEDER DE
LA SIGUIENTE FORMA:
Apoyar el comprimido sobre una
superficie rígida y plana, y
presionar a ambos lados de la
ranura hasta lograr el corte.



IF-2022-20878154-APN-DERM#ANMAT

Bagó
Ética al servicio de la salud



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

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

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



HRYCIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208



ECHEVERRIA Paula Fernanda
CUIL 27177154259

IF-2022-20878154-APN-DERM#ANMAT



Ética al servicio de la salud