

# Boletín para Profesionales

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicam  
ntos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicam  
ntos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicam  
ntos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicam  
ntos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicam  
ntos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicam  
ntos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicam

## ÍNDICE

### Seguridad de los Medicamentos

<b>Eritropoyetina Humana Recombinante (EPO): Nuevas advertencias en los prospectos .....</b>	<b>35</b>
<b>Nuevos datos de seguridad sobre medicamentos con toxina botulínica .....</b>	<b>36</b>
<b>Disposición N°5555/07 - Gadolinio .....</b>	<b>38</b>
<b>Disposición N°6290/07 - Fluoroquinolonas .....</b>	<b>39</b>
<b>Disposición N° 5553/07 - Prospecto armonizado para citalopram .....</b>	<b>39</b>

## SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Es sabido que los medicamentos ayudan a mejorar y prolongar la vida humana, pero no están exentos de provocar reacciones adversas, muchas de las cuales se deben al uso irracional de los fármacos o a errores humanos.

No obstante, hay que recordar que, incluso cuando se tomen todas las precauciones, cualquier medicamento puede generar efectos colaterales, por lo que su indicación supone un compromiso entre los beneficios y los posibles perjuicios. Estos últimos pueden reducirse al mínimo asegurando la buena calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, así como su prescripción y uso racional. La misión de la ANMAT se dirige a la protección de la salud humana, asegurando la calidad, seguridad

y eficacia de los productos de su competencia. Mediante el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, centraliza la información acerca de los efectos adversos y/o falta de eficacia atribuibles a las especialidades medicinales. Los datos obtenidos, una vez analizados, contribuyen a la toma de decisiones destinadas al establecimiento de pautas para preservar la salud de la población.

Por ello, en este número, ponemos a disposición de los profesionales de la salud nuevas recomendaciones y advertencias sobre distintos fármacos de uso frecuente, derivadas de fuentes nacionales e internacionales. Ello ha requerido la modificación de las indicaciones en sus prospectos y/o la inclusión de nuevas advertencias.

### ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE (EPO): NUEVAS ADVERTENCIAS EN PROSPECTOS

La ANMAT ha decidido reforzar las advertencias y precauciones de uso de los medicamentos que contienen eritropoyetina humana recombinante. La decisión fue tomada debido a que estudios internacionales recientes describen un aumento en la mortalidad y en eventos como trombosis, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, en pacientes con insuficiencia renal crónica, cuando se les administraba agentes estimulantes de la eritropoyesis a dosis mayores a las terapéuticas. Además, en otros estudios, se ha registrado progresión tumoral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que habían recibido agentes estimulantes de la eritropoyesis a dosis mayores a las terapéuticas. En tanto, en los estudios analizados donde se utilizaban agentes estimulantes de la eritropoyesis a dosis terapéuticas, se ha evidenciado un aumento en el riesgo de mortalidad en los pacientes con cáncer que no recibían quimioterapia, y un aumento en la posibilidad de sufrir una trombosis en pacientes con cirugía ortopédica.

Por todo lo expuesto, en los textos de prospectos de los medicamentos que contienen eritropoyetina humana recombinante se han agregado las siguientes advertencias:

*“Se debe utilizar la menor dosis con la cual se logre aumentar gradualmente la concentración de hemoglobina mínima suficiente para evitar la necesidad de transfusión sanguínea.*

*Los agentes estimulantes de la eritropoyesis aumentaron el*

*riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares serios cuando se administraron buscando un nivel de hemoglobina de 12 g/dl o mayor.*

*Pacientes con diagnóstico de cáncer: El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis:*

- *Acortó el tiempo de progresión tumoral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron terapia radiante, cuando se administraron buscando un nivel de hemoglobina de 12 g/dl o mayor.*

- *Acortó la sobrevida y aumentó la mortalidad asociada a progresión de la enfermedad a 4 meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron quimioterapia, cuando se administraron buscando un nivel de hemoglobina de 12 g/dl o mayor.*

- *Aumentó el riesgo de mortalidad cuando se administraron buscando un nivel de hemoglobina de 12 g/dl o mayor, en pacientes que no recibían quimioterapia ni terapia radiante. Los agentes estimulantes de la eritropoyesis no están indicados en esta población.*

*Pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis en forma preoperatoria para reducir el número de transfusiones alogeneicas: una mayor incidencia de trombosis venosa profunda fue documentada en pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis sin anticoagulación profiláctica. La profilaxis anticoagulante debe ser considerada cuando se indique un agente estimulante de la eritropoyesis para reducir el número de transfusiones alogeneicas.”*

Por último, es necesario recordar las indicaciones aprobadas internacionalmente para la eritropoyetina humana recombinante:

- Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica. Está indicado en pacientes adultos y pediátricos, se encuentren o no bajo tratamiento dialítico, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. Sin embargo, los pacientes que no se encuentren en hemodiálisis, para ser considerados aptos para el tratamiento con eritropoyetina deberán tener una hemoglobina inferior a 10 g/dl.
- Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por HIV tratados con zidovudina. Se encuentra indicado para el tratamiento de la anemia asociada a la administración de zidovudina, en pacientes adultos y pediátricos infectados con HIV, con el objetivo de elevar o mantener al nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores en este grupo de pacientes.
- Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que

reciben quimioterapia. Está indicado para el tratamiento de la anemia, en pacientes adultos y pediátricos con neoplasias no mieloides, en los cuales la anemia es ocasionada por la quimioterapia. Está indicado para reducir la necesidad de transfusiones en pacientes que reciben quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores en este grupo de pacientes.

- Reducción del número de transfusiones alogeneicas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas. Se encuentra indicado en pacientes anémicos (hemoglobina entre 10 y 13 g/dl) sometidos a cirugías programadas de bajo riesgo, no cardíacas, no vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas alogeneicas. Está indicado para pacientes con alto riesgo de recibir transfusiones perioperatorias en las que exista una probabilidad anticipada de pérdida significativa de sangre. No está indicado para pacientes anémicos, quienes serán donantes autólogos.
- Tratamiento de la anemia del prematuro. Está indicado para el tratamiento de la anemia del prematuro, en recién nacidos pretérmino con peso de nacimiento entre 750-1500 mg. y edad gestacional menor a 34 semanas.

---

## NUEVOS DATOS DE SEGURIDAD SOBRE MEDICAMENTOS CON TOXINA BOTULÍNICA

Debido a que se han conocido nuevos datos de seguridad internacionales en relación con los medicamentos que contienen toxina botulínica, la ANMAT desea poner en conocimiento de los profesionales de la salud las indicaciones aprobadas en nuestro país para dichos productos y recomendarles que, antes de aplicarlos a los pacientes, adopten determinadas precauciones.

### Indicaciones aprobadas por la ANMAT

Al día de la fecha, las indicaciones aprobadas por la ANMAT para los medicamentos que contienen toxina botulínica son las siguientes:

#### Indicaciones terapéuticas

- Espasticidad focalizada, incluyendo el tratamiento de la espasticidad de miembro superior asociada con accidente cerebrovascular (ACV) en adultos y tratamiento de la deformación dinámica del pie equino producida por espasticidad asociada con parálisis cerebral en pacientes de dos años de edad o mayores.

- Disonía cervical (tortícolis espasmódica) en adultos.
- Blefarospasmo asociado con distonía, incluyendo blefarospasmo esencial benigno o trastornos del nervio facial (VII PAR) en pacientes de 12 años de edad o mayores.
- Espasmo hemifacial, incluyendo trastornos del nervio facial (VII PAR) en pacientes de 12 años de edad o mayores.
- Tratamiento del estrabismo en pacientes de 12 años de edad o mayores.
- Tratamiento de la hiperhidrosis axilar primaria severa en adultos, en aquellos pacientes que no respondieron al tratamiento tópico.

#### Indicación cosmética no terapéutica

- Mejoría temporal en la apariencia de las líneas glaberales de intensidad moderada a grave asociadas con la actividad muscular del corrugador y/o procerus, en adultos menores de 65 años de edad.

### Observaciones reportadas a nivel nacional e internacional

Las observaciones reportadas en los países de alta vigilancia sanitaria son las siguientes:

1- Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada.

2- Se han descrito muy raramente reacciones adversas relacionadas con la diseminación de la toxina lejos del sitio de administración, tales como debilidad muscular exagerada, disfagia y neumonía por aspiración, con un desenlace mortal en algunos casos.

3- Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, entre los que se incluyen dificultades para la deglución, presentan un riesgo mayor de sufrir estas reacciones adversas.

4- El Sistema Español de Farmacovigilancia ha reportado 12 notificaciones de casos graves relacionados con medicamentos que contienen toxina botulínica. Ocho de estos pacientes presentaron uno o varios de los siguientes síntomas relacionados con la diseminación de la toxina: disfagia (5), debilidad muscular (6) y neumonía (2). Del total de casos graves, seis ocurrieron en niños menores de 13 años, de los cuales uno de ellos tuvo un desenlace mortal.

5- Durante el período 2004-2007, nuestro Sistema Nacional de Farmacovigilancia, ha recibido seis notificaciones relacionadas con medicamentos que contienen toxina botulínica, en las cuales se han reportado los siguientes síntomas: respuesta inflamatoria en el sitio de inyección, cefaleas, erupción eritematosa, taquicardia, hipertensión, hemiparesia izquierda, parálisis lingual.

### Recomendaciones

Teniendo en cuenta las observaciones mencionadas, esta Administración recomienda que, antes de proceder a la aplicación de un medicamento que contenga toxina botulínica, adopte las siguientes precauciones:

1- Debe ser aplicado sólo por un médico previamente capacitado para el uso correcto del producto.

Los médicos que administran este producto deben estar familiarizados con la anatomía del área involucrada y con cualquier alteración de la misma vinculada a procedimientos quirúrgicos previos.

2- El método de administración depende del paciente,

de la localización y de la extensión del compromiso de los grupos musculares implicados.

El tratamiento se instituye mediante inyecciones múltiples que alcanzan los músculos deseados en una única sesión de tratamiento, que puede ser repetida a intervalos variables, dependiendo de la respuesta clínica, no siendo recomendados intervalos inferiores a tres meses entre las sesiones de aplicación.

3- No deben excederse las dosis y frecuencias de administración recomendadas. La seguridad y efectividad del uso de este producto depende del correcto almacenamiento, selección de la dosis correcta y técnicas de reconstitución y administración apropiadas.

4- Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

5- En caso de que el tratamiento no sea eficaz después de la primera sesión, es decir si después de un mes de haberse aplicado la inyección no se observa mejoría clínica significativa respecto a la situación inicial, deberán tomarse las siguientes medidas:

- Verificación clínica, que puede incluir examen electromiográfico por el especialista, de la acción de la toxina en el/los músculo/s inyectado/s.
- Analizar las causas del fallo (por ejemplo selección errónea del músculo a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección no adecuada, aparición de contractura fija, músculos antagonistas demasiado débiles, formación de anticuerpos neutralizantes frente a la toxina).
- Evaluar nuevamente si el tratamiento con toxina botulínica tipo A es adecuado.
- Si luego de la primera sesión de tratamiento no aparece ningún efecto indeseable, debe aplicarse una segunda sesión teniendo en cuenta lo siguiente:
  - a) ajustar la dosis en base al análisis de falta de respuesta al tratamiento previo;
  - b) utilizar guía electromiográfica; y
  - c) mantener un intervalo de tres meses entre ambas sesiones de tratamiento.

Por último, se recuerda a todos los profesionales de la salud la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos. Pueden hacerlo por las siguientes vías:

- Por correo electrónico: [snfvg@anmat.gov.ar](mailto:snfvg@anmat.gov.ar);
- Por fax, comunicándose con el teléfono 4340-0866;
- Por formulario electrónico, ingresando en nuestra página web [www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar)

## GADOLINIO

### **Disposición 5555/07 B/O - 17 septiembre 2007**

ESPECIALIDADES MEDICINALES. Establécese que los laboratorios titulares de certificados de especialidades medicinales que contengan derivados de Gadolinio, en cualquiera de sus formas, deberán agregar en el prospecto/manual de uso a la fecha autorizado, en forma resaltada, las siguientes advertencias, precauciones y contraindicaciones.

#### **Advertencias**

Existe alto riesgo de padecer "Fibrosis Sistémica Nefrogénica" después de la administración de estos agentes de contraste para resonancia magnética nuclear, en pacientes con insuficiencia renal severa aguda o crónica (filtración glomerular  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) y en pacientes con insuficiencia renal aguda de cualquier grado de severidad, debido al síndrome hepato/renal o en período perioperatorio para trasplante de hígado.

La Fibrosis Sistémica Nefrogénica es una enfermedad debilitante y, en algunos casos, puede ser fatal; generalmente afecta la piel, los músculos y algunos órganos internos.

#### **Precauciones**

El riesgo para el desarrollo de Fibrosis Sistémica Nefrogénica en pacientes con insuficiencia renal moderada es desconocido; por lo tanto, se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (filtración glomerular  $30-59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

En recién nacidos e infantes hasta 1 año de edad sólo debe utilizarse después de una cuidadosa consideración, debido a la inmadurez de la función renal.

Se debe evitar el uso de compuestos derivados del gadolinio, a menos que la información diagnóstica sea esencial y no disponible con una imagen de resonancia magnética sin contraste. Al administrar gadolinio no debe excederse la dosis recomendada. Debe permitirse un plazo suficiente para la eliminación del gadolinio, antes de cualquier readministración.

Es importante que el médico, previo a la aplicación del agente de contraste para resonancia magnética nuclear que posee gadolinio en su estructura, determine la función renal de los pacientes, ya sea a través de su historia clínica y/o por pruebas de laboratorio, las cuales medirán la función renal.

El tiempo transcurrido entre la administración del agente de contraste para resonancia magnética nuclear

que posee gadolinio en su estructura y el diagnóstico de la "Fibrosis Sistémica Nefrogénica" es variable, pudiendo ir de días a meses.

Las dosis repetidas o dosis mayores que las recomendadas son factores que pueden aumentar el riesgo para la "Fibrosis Sistémica Nefrogénica".

Para los pacientes que realizan hemodiálisis, los profesionales del cuidado de la salud pueden considerar realizar inmediatamente hemodiálisis luego de la administración de gadolinio, para aumentar la eliminación del agente de contraste. De la primera a la tercera sesión de hemodiálisis, las tasas de eliminación promedio reportadas fueron 78%, 96%, y 99%. No obstante, se desconoce si la hemodiálisis previene la aparición de la fibrosis sistémica nefrogénica.

Se desconoce el riesgo para desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica entre los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada o función renal normal.

#### **CONTRAINDICACIONES**

No se deben usar contrastes con gadolinio o derivados tales como gadodiamida u otros quelatos diferentes de gadodiamida, en pacientes con insuficiencia renal severa y en aquellos que han recibido o van a recibir un trasplante hepático.

\* Contrastes para RM con gadodiamida: Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (tasa de filtración glomerular  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) y en pacientes sometidos, o que van a someterse, a trasplante hepático. Y en neonatos y en niños de hasta un año de edad sólo debe administrarse tras una cuidadosa valoración, debido a la inmadurez de su función renal.

\* Contrastes para RM a base de otros quelatos de gadolinio diferentes a gadodiamida: La administración de estos contrastes en pacientes con insuficiencia renal severa (tasa de filtración glomerular  $< 30 \text{ ml/mn/1,73 m}^2$ ) sólo debe realizarse después de una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo para cada paciente individual.

## FLUROQUINOLONAS

### Disposición 6290/07 BO 30/10/07

ESPECIALIDADES MEDICINALES - Establécese que los laboratorios titulares de certificados de especialidades medicinales que contengan Fluoroquinolonas de administración oral o inyectable, como Ciprofloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina y Ofloxacina deberán agregar en el prospecto, en forma resaltada, la información relacionada con advertencias y precauciones.

#### Advertencias

En pacientes que recibían quinolonas, entre ellas Ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina y Moxifloxacina, se han detectado casos de rupturas de tendón a nivel del hombro, de la mano y, especialmente, tendón de Aquiles u otros que requirieron cirugía o trajeron aparejado como resultado una incapacidad prolongada. Los informes de Farmacovigilancia post-marketing indican que este riesgo se incrementa en pacientes que reciben o han recibido tratamiento con corticosteroides, especialmente en los mayores de 65 años. Debe discontinuarse la administración del producto si el paciente presenta síntomas sugestivos de tendinitis (dolor, inflamación) o ruptura de tendón. Los pacientes deben descansar y abstenerse de hacer ejercicios hasta haberse descartado el diagnóstico de tendinitis o de ruptura de tendón. La ruptura puede ocurrir desde las 48 hs. de

iniciado el tratamiento con cualquiera las drogas referidas, hasta luego de haber finalizado el mismo.

#### Precauciones / Uso Geriátrico

Pacientes mayores de 65 años tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones severas en los tendones, incluyendo ruptura, con el tratamiento con cualquiera de las quinolonas referidas. Este riesgo es mayor en pacientes que reciben o han estado en tratamiento con corticosteroides. Usualmente la ruptura se observa en el tendón de Aquiles, o tendones de mano u hombro, y pueden ocurrir durante o varios meses después de completar la terapia antibiótica. Los pacientes deben ser informados de dicho efecto adverso, aconsejándose la suspensión de la ingesta si se presenta alguno de los síntomas mencionados, e informando de inmediato a su médico.

---

## PROSPECTO ARMONIZADO PARA CITALOPRAM

### Disposición Nº 5553/07 B/O - 19 de septiembre de 2007

#### CITALOPRAM

ESPECIALIDADES MEDICINALES. Establécese que los laboratorios titulares de certificados de especialidades medicinales que contengan como principio activo Citalopram, indicado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, también indicado en el tratamiento del trastorno de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia, y en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo, deberán modificar sus prospectos y agregar en el texto de los mismos las informaciones de seguridad referidas a indicaciones, contraindicaciones, advertencias y efectos adversos.

#### PROYECTO DE PROSPECTO NOMBRE COMERCIAL CITALOPRAM

Forma farmacéutica  
Industria  
Venta Bajo Receta Archivada-PSI IV

#### FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

#### ACCION TERAPÉUTICA

Antidepresivo (Clasificación ATC N06 AB04)

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Indicado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (según DSM IV)

También está indicado en el tratamiento del trastorno de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia, y en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). (Según DSM IV).

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Propiedades Farmacodinámicas

##### *Mecanismo de Acción*

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

El Citalopram no posee o tiene muy baja afinidad a una serie de receptores, como ser 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> y los receptores alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub>, beta adrenérgicos, histaminérgicos H<sub>1</sub>, colinérgicos muscarínicos, benzodiazepínicos y opioides. Una serie de ensayos funcionales "in vitro" en órganos aislados, así como estudios funcionales "in vivo", han confirmado la ausencia de afinidad a estos receptores.

Los principales metabolitos del Citalopram poseen propiedades de inhibidores de la recaptación de serotonina, aunque sus grados de potencia y selectividad son menores a los del Citalopram. Los metabolitos no contribuyen al efecto antidepresivo total.

Al igual que los antidepresivos tricíclicos, otros ISRS e IMAO, el Citalopram suprime el sueño REM e incrementa el sueño profundo de ondas lentas.

#### Propiedades Farmacocinéticas

*Absorción:* La absorción es casi completa e independiente de la ingesta de comida (T<sub>max</sub> 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 (T<sub>1/2</sub> β) es aproximadamente de un día y medio y el clearance sistémico del Citalopram (Cl<sub>s</sub>) 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, se espera que sea 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 de 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 de 18 años de edad)

La administración en pacientes menores de 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 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.

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 sinérgicamente, elevando la presión sanguínea, y evocar conducta excitatoria.

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

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

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

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

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

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

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes, en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida, y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

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

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

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 de 18 años de edad)*

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

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

Uso Concomitante con Inhibidores de la Monoamino-Oxidasa.

Ver Contraindicaciones.

#### *Ansiedad paradójica*

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

#### *Hiponatremia*

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

#### *Manía*

En pacientes con enfermedad maníaco-depresiva 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 antidepressivos, se recomienda administrar con precaución en aquellos pacientes con antecedentes de convulsiones.

#### *Síndrome Serotoninérgico*

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

#### *Hemorragia*

Se han observado anomalías en el sangrado cutáneo, tal como equimosis y púrpura, con la administración de los ISRS. Se aconseja administrar con precaución en los pacientes que están tomando ISRS, particularmente en concomitancia con drogas conocidas de afectar la función plaquetaria (por ejemplo antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepressivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y drogas antiinflamatorias 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 anomalías clínicamente significativas del electrocardiograma (ECG), el Citalopram no ha sido sistemáticamente evaluado en pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio o de inestabilidad cardíaca.

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

La administración concomitante de ISRS y remedios

herbales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

#### *Terapia Electro-Convulsiva*

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

#### *Diabetes*

Al igual que con otros antidepressivos, 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 demetilcitalopram es mediada por las iso-enzimas del sistema citocromo P450 CYP2C19 (aproximadamente 60%), CYP3A4 (aproximadamente 30%) y CYP2D6 (aproximadamente 10%). El Citalopram y el demetilcitalopram 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 disponibles hasta el momento datos de estudios clínicos farmacoci

néticos, se debe tener en consideración la posibilidad de que el clearance de Citalopram esté disminuido cuando es administrado con un inhibidor potente de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, fluconazol o eritromicina) o un potente inhibidor de CYP2C19 (por ejemplo omeprazol). Los niveles de Citalopram en estado de equilibrio no resultaron significativamente diferentes en metabolizadores pobres y en metabolizadores extensivos 2D6, después de la administración de Citalopram a dosis múltiple, sugiriendo que es improbable que la co-administración de Citalopram con una droga que inhibe al CYP2D6, posea efectos clínicamente significativos sobre el metabolismo del Citalopram.

#### *Pimozida*

La co-administración de una única dosis de pimozida 2 mg. en pacientes tratados con citalopram racémico 40 mg./día, durante 11 días, causó aumento del área bajo la curva y el Cmax de pimozida, aunque no fue consistente a lo largo de todo el estudio. La co-administración de pimozida y citalopram resultó en un aumento promedio del intervalo QTc de aproximadamente 10 msegundos. Debido a la interacción observada a bajas dosis de pimozida, la administración concomitante de citalopram y pimozida está contraindicada.

#### *Alcohol*

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

#### *Cimetidina*

Pacientes que habían recibido 40 mg./día de Citalopram durante 21 días, en combinación con 400 mg./día de Cimetidina durante 8 días, tuvieron 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.

Se realizaron estudios de interacción farmacocinética con Levomepromazina (inhibidor de la CYP2D6, prototipo de las fenotiazinas) e Imipramina (inhibidor parcial de CYP2D6, prototipo de antidepresivos tricíclicos). No se hallaron interacciones farmacocinéticas de importancia clínica. Sin embargo, la concentración de 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-administración de Ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4) no modificó la farmacocinética del Citalopram.

#### *Teofilina*

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

#### *Triazolam*

No se observó interacción farmacocinética entre 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 neuroconductuales 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. Éstos podrían indicar efectos serotoninérgicos como así también síndrome de supresión. La administración de los ISRS no deben ser discontinuados abruptamente si son utilizados durante el embarazo.

#### **Lactancia**

El Citalopram es excretado a través de la leche materna. Se estima que el lactante recibe aproximadamente 5% de su peso en relación a la dosis diaria materna (en mg./kg.). No se han observado o tan sólo mínimos eventos han sido observados en los lactantes, tales como somnolencia, disminución del apetito y pérdida de peso, en asociación con la lactancia de madres en tratamiento con Citalopram. Sin embargo, la información existente es insuficiente para evaluar el riesgo sobre el lactante. No debe utilizarse. Si el médico considera necesario su empleo, suspenderá la lactancia.

### **EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS**

El Citalopram no deteriora la función intelectual y actividad psicomotora del paciente.

No obstante, en los pacientes a quienes se prescribe medicación psicotrópica, puede esperarse que tengan alguna alteración en la capacidad de concentración y atención general, y deberían ser advertidos sobre su capacidad para manejar vehículos u operar maquinarias.

**EVENTOS ADVERSOS**

Las reacciones adversas observados 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, observadas en estudios clínicos doble ciego controlados con placebo en el >= 1 % de los pacientes:

Terminología OMS – ART	Citalopram (%)	Placebo (%)	Dosis - respuesta
<b>General</b>			
Fatiga	5,5	3,7	Si
<b>Desórdenes Gastrointestinales</b>			
Diarrea	7,9	6,2	Si
Náuseas	22,2*	14,1	Si
<b>Desórdenes psiquiátricos</b>			
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	
<b>Desórdenes del sistema nervioso Autónomo.</b>			
Sequedad bucal	18,6*	13,6	Si
Sudoración incrementada.	12,1*	8,3	Si
<b>Urogenital</b>			
Impotencia	3,0*	0,4	
Desórdenes de la eyaculación.	2,4*	-	
Falta de eyaculación	4,2*	0,9	
Anorgasmia femenina	2,5*	-	Si

Número de pacientes Citalopram / Placebo = 1346 / 545

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

Dosis-Respuesta = relación dosis - respuesta estadísticamente significativa.

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

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

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

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

### *Síntomas*

Los casos considerados relacionados sólo al Citalopram muestran el siguiente patrón. A dosis por debajo de 600 mg. podrían 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 electro-cardiograma (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.

## **CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

**PRESENTACIONES:** Uso Hospitalario Exclusivo a partir de 100 comprimidos.

---



## PARA COMUNICARSE CON NOSOTROS

(011) 4340-0800/5252-8200 • <http://www.anmat.gov.ar>

### EDIFICIO CENTRAL

Av. de Mayo 869 (1084) Capital Federal

INAME - Instituto Nacional de Medicamentos

Av. Caseros 2161 (1264) Capital Federal

INAL - Instituto Nacional de Alimentos

Estados Unidos 25 (1101) Capital Federal

### ANMAT Responde

0800-333-1234 • [responde@anmat.gov.ar](mailto:responde@anmat.gov.ar)