



JRS/CMC/MAG

**Santiago, 19 de Diciembre de 2011**

## **NOTA INFORMATIVA DE SEGURIDAD DE CITALOPRAM Y ESCITALOPRAM**

### **Problemas cardíacos asociados a altas dosis de Citalopram y Escitalopram**

Citalopram es un antidepresivo de administración oral perteneciente a la clasificación de los inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina, y está registrado en Chile a partir del año 1994, con indicación para el tratamiento de la depresión en adultos y para prevención de su recurrencia, como también para el manejo de ataques de pánico con o sin agorafobia y trastornos obsesivo-compulsivos.

Escitalopram es el S-enantiómero de Citalopram y es también un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de Serotonina de administración oral, estando registrado en nuestro país a partir del año 2003. Sus indicaciones incluyen las ya autorizadas para Citalopram, además del tratamiento de la ansiedad social y generalizada.

Recientemente se ha generado información de seguridad referente a las dosis máximas recomendadas de Citalopram en algunas Agencias de Medicamentos de diversos países, entre ellas las de los Estados Unidos (FDA), Canadá (Health Canada), España (AEMPS), y Australia (TGA), que da cuenta de la asociación de cambios en la actividad eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT) conforme aumenta la dosis administrada de este antidepresivo. La prolongación del intervalo QT favorece el desarrollo de arritmias cardíacas, como la denominada Torsade de Pointes, y posiblemente de otras arritmias ventriculares serias e incluso fatales.

En Agosto de 2011, FDA (Food and Drug Administration) publicó una nota de seguridad advirtiendo que se han realizado estudios que reflejan que dosis superiores a 40 mg/día de Celexa<sup>®</sup> (Citalopram) no han mostrado beneficio adicional en el tratamiento de la depresión y se han asociado a cambios en la actividad eléctrica del corazón.

Además de haber recibido reportes post-marketing de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes asociados con Celexa<sup>®</sup> y sus genéricos, la FDA ha evaluado los resultados del estudio QT, el cual es un estudio randomizado, multicéntrico, de doble ciego, controlado por placebo y entrecruzado, realizado en 119 individuos, que busca establecer el efecto Citalopram en dosis de 20 mg, 40 mg y 60 mg, sobre el intervalo QT en adultos, revelando que el efecto de prolongación del intervalo QT provocado por Citalopram es dosis-dependiente.

En Octubre, Health Canadá dio inicio a una revisión sobre la seguridad de la prescripción de altas dosis de Citalopram (60 mg/día), a raíz de los nuevos datos obtenidos de estudios, que vinculan a Citalopram con un efecto dosis-dependiente

sobre la actividad eléctrica del corazón. Entretanto, recomienda a los pacientes acudir a su médico si experimentan problemas o tienen dudas o preocupaciones respecto del uso de este medicamento.

La AEMPS (agencia española de medicamentos y productos sanitarios) informó a fines del mes de Octubre que las agencias nacionales de medicamentos de la Unión Europea habían revisado los datos provenientes de un estudio aleatorizado, multicéntrico, de doble ciego, controlado por placebo, realizado para valorar el efecto de 20 y 60 mg diarios de Citalopram sobre el intervalo QT del electrocardiograma en adultos sanos, cuyos resultados mostraron que este fármaco produce un alargamiento dosis-dependiente del intervalo QT. Adicionalmente, informó que se han evaluado las notificaciones espontáneas recibidas tras la comercialización de Citalopram en Europa, identificándose casos de prolongación del intervalo QT, así como de arritmia ventricular (incluyendo Torsade de Pointes), predominantemente en mujeres, pacientes con hipokalemia o en los que existía un estado previo de intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardíaca.

Los primeros días de Noviembre, la agencia australiana de medicamentos, TGA (Therapeutic Goods Administration), emitió una advertencia en relación a que aquellas personas que han sido diagnosticadas con la condición cardíaca conocida como "Síndrome de QT largo congénito" no deberían tomar Citalopram, y que la dosis máxima de este antidepresivo en la población general debe ser reducida a 40 mg/día.

Con posterioridad, las agencias nacionales de medicamentos de la Unión Europea han procedido a revisar la información disponible respecto de Escitalopram, dada su semejanza con Citalopram, en relación con la prolongación del intervalo QT del ECG. Así, el 2 de Diciembre de 2011 la AEMPS da cuenta de un estudio aleatorizado, multicéntrico, de doble ciego, controlado por placebo, realizado para valorar este efecto en voluntarios sanos a los que se les administró 10 y 30 mg diarios de Escitalopram, el que puso de manifiesto un efecto dosis dependiente de este antidepresivo sobre el alargamiento del intervalo QT. Adicionalmente, esta misma agencia ha revisado las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas asociadas a este antidepresivo, identificándose casos de arritmia ventricular, incluyendo Torsade de Pointes.

Las agencias de medicamentos internacionales han realizado las siguientes recomendaciones, las cuales el Subdepartamento de Farmacovigilancia del ISP adopta como propias y las pone en conocimiento de los profesionales sanitarios chilenos:

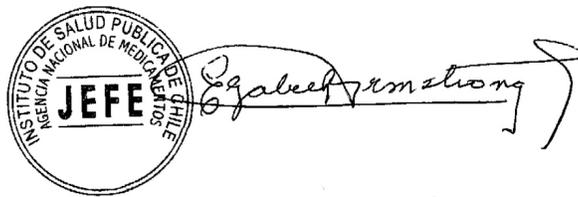
1. La dosis máxima de Citalopram es de 40 mg/día.
2. Se debe tener especial cuidado en pacientes geriátricos, con disfunción hepática, metabolizadores lentos de Citocromo P450 2C19, o que estén en tratamiento concomitante con Cimetidina, debido a que estos factores incrementan los niveles plasmáticos de Citalopram, incrementando el riesgo de prolongación del intervalo QT o Torsade de Pointes.
3. La dosis máxima recomendada de Escitalopram para pacientes geriátricos, se reduce a 10 mg/día.
4. El uso de Citalopram y Escitalopram debe considerarse contraindicado en pacientes:
  - a. Con diagnóstico de Síndrome de QT largo congénito
  - b. Que estén en tratamiento con algún medicamento con capacidad para prolongar el intervalo QT

5. Para ambos antidepresivos, se recomienda precaución en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar prolongación del intervalo QT o Torsade de Pointes, es decir, aquellos con condiciones preexistentes de problemas cardíacos, o predisposición a hipokalemia o hipomagnesemia.
6. Se recomienda a los profesionales de la salud evaluar a los pacientes que están siendo tratados con Citalopram en dosis superiores a 40 mg/día y a los pacientes mayores de 65 años tratados con Escitalopram en dosis superiores a 10 mg/día, e iniciar la reducción de dichas dosis de modo gradual, de forma de evitar la aparición de síntomas de retirada.
7. Se debe informar a los pacientes que contacten a su médico inmediatamente si durante el tratamiento con Citalopram o Escitalopram experimentan signos y/o síntomas relacionados con alteración de la frecuencia o el ritmo cardíaco, y que no interrumpan, modifiquen o reduzcan la dosis de antidepresivo por su cuenta, sin consultar previamente a un médico.

En Chile, a la fecha, los reportes de sospechas de reacciones adversas asociadas a Citalopram y Escitalopram que se han recibido en el Subdepartamento de Farmacovigilancia de la Agencia Nacional de Medicamentos -ANAMED- del Instituto de Salud Pública, no se relacionan con condiciones que afecten la actividad eléctrica del corazón.

La seguridad de uso de ambos antidepresivos continuará siendo monitorizada y se comunicará oportunamente cualquier nueva información al respecto.

Conforme a lo anterior, se solicita a todos los profesionales de la salud que notifiquen al Subdepartamento de Farmacovigilancia toda sospecha de reacción adversa asociada a los productos farmacéuticos que contengan Citalopram o Escitalopram.



**ELIZABETH ARMSTRONG GONZÁLEZ**  
**JEFA**  
**AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS**