



CELAPRAM[®]
citalopram

Merck S/A

Comprimidos revestidos
20 mg

Celapram[®]

citalopram



20 mg

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos - Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL - ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

bromidrato de citalopram* 24,98 mg

(*Equivalente a 20 mg de citalopram).

Excipientes: amido, celulose microcristalina, estearato de magnésio, lactose monoidratada, povidona, crospovidona, dióxido de titânio, hipromelose, macrogol.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

O produto é indicado para o tratamento de depressão e prevenção de recaída ou recorrência; de transtornos do pânico com ou sem agorafobia e em transtorno obsessivo-compulsivo. Os primeiros efeitos terapêuticos começam a ser observados de duas a quatro semanas após o início da terapia com citalopram, embora os efeitos terapêuticos máximos sejam observados, por vezes, após cinco a seis semanas de uso.

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

Prazo de validade

O prazo de validade do produto é de 24 meses e encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilize o produto.

Gravidez e lactação

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico. Não interrompa o uso do produto abruptamente. Seu médico saberá o momento de suspender a medicação. Quando isto ocorrer, a suspensão deverá ser feita gradualmente.

Reações adversas

Informe a seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como náuseas, boca seca, sonolência, sudorese aumentada, tremor, diarreia, dor de cabeça e insônia.

- TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Informe a seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. O citalopram não deve ser administrado a pessoas em uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). O citalopram só deve ser iniciado 14 dias após a suspensão destes medicamentos (IMAOs).

Contraindicações e Precauções

Em caso de gravidez ou amamentação, consulte seu médico.

O produto deve ser usado com cuidado em pacientes com doença hepática grave.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

- NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Estudos bioquímicos e comportamentais mostraram que o citalopram é um potente inibidor da recaptação da serotonina (5-HT). A tolerância para a inibição da captação de 5-HT não é induzida pelo tratamento prolongado com o citalopram. O citalopram é o inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) de maior seletividade descrito até o momento, com nenhum ou mínimo efeito sobre a recaptação da noradrenalina (NA), dopamina (DA) e ácido gamaminobutírico (GABA).

Ao contrário dos antidepressivos tricíclicos e de alguns dos mais novos inibidores da recaptação da serotonina, o citalopram não apresenta afinidade ou apresenta muito baixa afinidade aos receptores 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ e DA D₂; colinérgicos muscarínicos; histamínicos H₁; alfa e beta-adrenérgicos; benzodiazepínicos e opioides. Uma série de testes funcionais *in vitro* em órgãos isolados, bem como testes funcionais *in vivo*, confirmaram a falta de afinidade por esses receptores. Essa ausência de efeitos sobre receptores poderia explicar porque o citalopram produz uma quantidade menor de efeitos colaterais tradicionais, como boca seca, distúrbios vesicais e intestinais, visão turva, sedação, cardiotoxicidade e hipotensão ortostática.

A supressão do sono durante o estágio REM (movimento rápido dos olhos) é considerada um fator preditivo da atividade antidepressiva. Como os antidepressivos tricíclicos, outros ISRSs e inibidores da MAO, o citalopram suprime o sono REM e aumenta o sono profundo de ondas lentas.

Embora não se ligue a receptores opioides, o citalopram potencializa o efeito antinociceptivo de analgésicos opioides comumente utilizados.

Os principais metabólitos do citalopram são ISRS, embora as relações de potência e seletividade deles sejam menores que as do citalopram. No entanto, as relações de seletividade dos metabólitos são maiores que as de vários dos ISRSs mais novos. Os metabólitos não contribuem para o efeito antidepressivo total.

Em humanos, o citalopram não compromete o desempenho cognitivo (função intelectual) e psicomotor e apresenta pouca ou nenhuma propriedade sedativa, seja sozinho ou em associação com álcool.

O citalopram não reduziu o fluxo de saliva em um estudo de dose única em voluntários humanos e não teve nenhuma influência significativa sobre parâmetros cardiovasculares em nenhum dos estudos com voluntários sadios. Existem algumas evidências de um possível efeito leve sobre a secreção de prolactina.

Farmacocinética

Absorção: a absorção do citalopram é quase completa e independe da ingestão de alimentos ($T_{m\acute{a}x}$ médio de 3 horas). A biodisponibilidade oral é de cerca de 80%.

Distribuição: o volume de distribuição aparente (V_d) β é cerca de 12 a 17 l/Kg. A ligação a proteínas plasmáticas é menor que 80% para o citalopram e seus principais metabólitos.

Biotransformação: o bromidrato de citalopram é metabolizado nos derivados desmetil citalopram, didesmetilcitalopram e citalopram-N-óxido e em um derivado inativo, o ácido propiônico deaminado. Todos os metabólitos ativos também são inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), porém mais fracos que o composto original. O citalopram inalterado é o composto predominante no plasma. As concentrações de desmetil citalopram e didesmetilcitalopram geralmente correspondem a 30% - 50% e 5% - 10% da concentração de citalopram, respectivamente. A biotransformação do citalopram em desmetil citalopram é mediada pela CYP2C19 (aproximadamente 60%), CYP3A4 (aproximadamente 30%) e CYP2D6 (aproximadamente 10%).

Eliminação: a meia-vida de eliminação ($T_{1/2}$ β) é de cerca de um dia e meio; a depuração plasmática do citalopram sistêmico (Cl_s) é de aproximadamente 0,3 a 0,4 l/min e a depuração plasmática do citalopram oral é de aproximadamente 0,4 l/min. O citalopram é excretado principalmente através do fígado (85%) e o restante (15%) através dos rins; 12% a 23% da dose diária são excretados através da urina na forma de citalopram inalterado. A depuração hepática (residual) é de aproximadamente 0,3 l/min e a depuração renal é de aproximadamente 0,05 a 0,08 l/min. A cinética é linear. Os níveis plasmáticos são alcançados em uma a duas semanas. Concentrações médias de 300 nmol/l (165 a 405 nmol/l) são alcançadas com uma dose diária de 40 mg. Não existe uma relação clara entre os níveis plasmáticos de citalopram e a resposta terapêutica ou os efeitos colaterais.

Em pacientes idosos (> 65 anos), as meias-vidas mais longas (1,5 a 3,75 dias) e os valores de depuração diminuídos (0,08 a 0,3 l/min) decorrentes de uma redução da velocidade de metabolização foram demonstrados. Os níveis de equilíbrio em idosos foram cerca de duas vezes maiores que em pacientes mais jovens tratados com a mesma dose.

O citalopram é eliminado mais lentamente em pacientes com função hepática reduzida. A meia-vida do citalopram, nesses casos, é cerca de duas vezes mais longa e as concentrações de citalopram em equilíbrio, em uma determinada dose, serão duas vezes maiores que em pacientes com função hepática normal.

O citalopram é eliminado mais lentamente em pacientes com redução leve a moderada da função renal, sem nenhum impacto maior na farmacocinética do citalopram. No momento, não há nenhuma informação disponível para o tratamento de pacientes com função renal gravemente reduzida (depuração de creatinina < 20 ml/min).

Indicações

É indicado para o tratamento de depressão e prevenção de recaída ou recorrência; de transtornos do pânico com ou sem agorafobia e em transtorno obsessivo-compulsivo.

Contraindicações

O citalopram é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes. O tratamento concomitante com IMAOs (inibidores da monoaminoxidase), incluindo selegilina (inibidor seletivo da MAO-B) em doses acima de 10 mg é contraindicado. (Ver interações medicamentosas).

Precauções e Advertências

A dose máxima diária não deve exceder 40 mg/dia pois doses superiores a 40 mg/dia podem causar alterações na atividade elétrica do coração e não mostram nenhum benefício no tratamento da depressão.

Os pacientes com prolongamento do intervalo QT congênito apresentam maior risco de desenvolverem Torsades de Pointes, taquicardia ventricular e morte súbita se utilizarem medicamentos que prolongam o intervalo QT.

A dose máxima recomendada para pacientes maiores de 60 anos é de 20 mg diários.

O citalopram deve ser descontinuado em pacientes que apresentem medidas do intervalo QT superiores a 500ms.

O citalopram não deve ser administrado junto com IMAOs, incluindo selegilina (inibidor seletivo da MAO-B) em doses acima de 10 mg por dia (ver Contraindicações e Interações Medicamentosas).

Pesquisas *in vivo* mostraram que a metabolização não exibe nenhum polimorfismo clinicamente importante na oxidação da esparteína/debrisoquina (CYP2D6) e na hidroxilação da mefenitoína (CYP2C19). Consequentemente, não há necessidade de dose individualizada baseada nesses fenótipos.

Para o tratamento de pacientes idosos e pacientes com função renal ou hepática reduzida, ver Posologia.

Alguns pacientes com transtorno do pânico podem apresentar sintomas de ansiedade intensificados no início do tratamento com antidepressivos. Essa reação paradoxal geralmente desaparece dentro de duas semanas durante o tratamento continuado. Aconselha-se uma dose inicial baixa para reduzir a possibilidade de um efeito ansiogênico paradoxal. (ver Posologia).

Como no caso de outros ISRSs, citalopram não deve ser administrado a pacientes que estejam recebendo inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), com exceção de selegilina em doses de até 10 mg por dia. O tratamento com citalopram pode ser instituído 14 dias depois da suspensão de IMAOs não-seletivos e no mínimo um dia depois da suspensão de moclobemida. O tratamento com IMAOs pode ser introduzido 7 dias depois da suspensão de citalopram (ver Interações Medicamentosas).

Hiponatremia, provavelmente devido a secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), tem sido relatada com uma reação adversa rara com o uso de ISRSs. Pacientes idosos, especialmente, parecem ser um grupo de risco.

Após administração prolongada, a cessação abrupta de ISRSs pode produzir, em alguns pacientes, sintomas de descontinuação, como tontura, parestesia, tremor, ansiedade, náuseas e palpitação. Recomenda-se que descontinuação do tratamento seja realizada através da redução gradual da posologia ao longo de uma a duas semanas, a fim de evitar a ocorrência daqueles sintomas. Estes não são indicativos de vício.

A possibilidade de tentativa de suicídio é inerente à depressão e pode persistir até que ocorra remissão significativa. Pacientes potencialmente suicidas não devem ter acesso a grandes quantidades de drogas.

Em pacientes maníaco-depressivos pode ocorrer uma mudança para a fase maníaca. Caso o paciente entre na fase maníaca, o uso de citalopram deverá ser interrompido.

Embora experimentos com animais tenham mostrado que o citalopram não tem potencial epileptogênico, ele deve ser utilizado com cuidado em pacientes com antecedente de convulsões, assim como outros antidepressivos.

Conforme descrito para outros psicotrópicos, o citalopram pode modificar as respostas de insulina e glicose, exigindo ajuste da terapia antidiabética em pacientes com diabetes; além disso, a doença depressiva pode por si só afetar o balanço de glicose dos pacientes.

Raramente a ocorrência de “síndrome serotoninérgica” tem sido relatada em pacientes que estejam recebendo ISRSs. Uma combinação de sintomas, incluindo possivelmente agitação, confusão, tremor, mioclonia e hipertermia pode indicar o desenvolvimento dessa condição.

Uso durante a gravidez e a lactação

A experiência clínica de uso em mulheres grávidas é limitada.

Estudos de toxicidade reprodutiva não forneceram evidências de uma incidência aumentada de dano fetal ou outros efeitos deletérios sobre o processo reprodutivo.

Existem informações sobre a excreção de citalopram no leite, mas tais informações são insuficientes para a avaliação de risco para a criança. Recomenda-se cuidado.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas

O citalopram não compromete a função intelectual ou o desempenho psicomotor. Entretanto, pode-se esperar que pacientes, para os quais tenha sido prescrito medicamento psicotrópico, apresentem algum comprometimento da atenção e concentração, devido à própria doença, ao medicamento ou a ambos. Os pacientes devem ser advertidos quanto à sua capacidade de dirigir carro e operar máquinas.

Interações medicamentosas

A biotransformação do citalopram em desmetilcitalopram é mediada pelas isoenzimas CYP2C19 (aproximadamente 60%), CYP3A4 e CYP2D6 do sistema citocromo P450. Citalopram e desmetilcitalopram têm pouca influência inibitória sobre as enzimas do citocromo P450, especialmente, quando comparado com outros ISRSs que inibem enzimas do citocromo P450 de forma significativa. Assim, é improvável que o citalopram em doses terapêuticas iniba a metabolização de drogas mediada pelo citocromo P450.

Associações contraindicadas: IMAOs (não-seletivos, bem como seletivos A (moclobemida) - risco de “síndrome serotoninérgica”.

A administração simultânea de citalopram e inibidores da MAO pode causar síndrome serotoninérgica.

Assim como outros ISRSs, o citalopram não deve ser administrado com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), incluindo-se a selegina em doses acima de 10 mg diários. O tratamento com citalopram pode ser iniciado 14 dias após a descontinuação de IMAOs não-seletivos e, no mínimo 1 dia após a descontinuação de moclobemida. O tratamento com IMAOs pode ser iniciado 7 dias após a descontinuação do citalopram. Não há informação a respeito de associações.

Um estudo de interação farmacocinética/farmacodinâmica com a administração concomitante de citalopram e metoprolol mostrou um aumento de duas vezes das concentrações de metoprolol, mas nenhum aumento estatisticamente significativo no efeito do metoprolol sobre a pressão arterial ou na frequência cardíaca em voluntários sadios.

A cimetidina causou um aumento moderado dos níveis médios do citalopram. Recomenda-se, portanto, que se tenha cuidado no limite superior do intervalo de variação da dose de citalopram, quando este for utilizado concomitantemente com altas doses de cimetidina. Não se recomenda nenhuma redução da dose geral de citalopram durante a coadministração com cimetidina.

Um estudo de interação de farmacocinética/farmacodinâmica com o citalopram (20 mg por dia) e selegilina (10 mg por dia), administrados de forma concomitante, não demonstrou nenhuma interação clinicamente relevante.

Um estudo de interação com a administração concomitante de lítio e citalopram não revelou nenhuma interação farmacocinética. Nenhuma interação farmacocinética foi

encontrada em estudos clínicos nos quais o citalopram foi administrado concomitantemente com o lítio. Entretanto, não se pode excluir esta possibilidade, visto que o lítio aumenta a neurotransmissão serotoninérgica, de tal forma que o tratamento concomitante com essas drogas deve ser conduzido com cuidado.

Não há estudos clínicos estabelecendo os riscos ou benefícios do uso combinado de eletroconvulsoterapia (ECT) e citalopram.

Estudos de interação farmacocinética mostraram que, durante o tratamento com o citalopram, foi indicada somente uma fraca inibição da esparteína oxigenase (CYP2D6), enquanto a mefenitoína oxigenase (CYP2C19) não foi influenciada pelo tratamento com o citalopram.

Foram realizados estudos de interação farmacocinética com a levomepromazina (protótipo de fenotiazinas) e a imipramina (protótipo de antidepressivos tricíclicos). Não foi encontrada nenhuma interação farmacocinética de importância clínica.

Um estudo de interação com a varfarina e o citalopram mostrou que é improvável que o citalopram tenha qualquer efeito sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica da varfarina.

Em um estudo de interação farmacocinética o citalopram não causou nenhuma alteração na farmacocinética da digoxina.

Um estudo de interação de dose múltipla com a carbamazepina e o citalopram mostrou que é improvável que o citalopram tenha qualquer efeito sobre a farmacocinética da carbamazepina e ao seu metabólito, a carbamazepina-epóxido.

Em um estudo de interação farmacocinética, o citalopram não afetou a farmacocinética da teofilina.

Não foi encontrada interação farmacodinâmica nem farmacocinética quando o citalopram foi administrado simultaneamente com álcool.

Reações adversas

As reações adversas observadas com citalopram são em geral leves e transitórias. Elas são mais frequentes durante a primeira ou segunda semana de tratamento e geralmente se atenuam em seguida.

Os efeitos adversos mais comumente observados com o uso de citalopram (N=1083) em estudos duplo-cegos, controlados por placebo e não observados com uma incidência igual entre pacientes tratados com placebo (N=486) foram: náuseas, boca seca, sonolência, sudorese aumentada, tremor, diarreia e distúrbio de ejaculação. A incidência excedente de cada um desses efeitos adversos em relação ao placebo é baixa.

Os eventos adversos mais comumente relatados em estudos clínicos com o citalopram (N=3107) foram: sudorese aumentada, cefaleia, tremor, sonolência, insônia, boca seca, constipação e astenia.

Posologia e Administração

Os comprimidos de citalopram são administrados na forma de uma dose única. Podem ser tomados em qualquer momento do dia, independentemente da ingestão de alimentos. Visto que a resposta terapêutica em geral pode ser avaliada somente depois de 2 a 3 semanas de tratamento, um possível aumento da dose (em elevações de 10 mg) deve ser realizado em intervalos de 2 a 3 semanas.

Adultos

Tratando depressão: o citalopram deve ser administrado na forma de dose oral única de 20 mg ao dia.

Dependendo da resposta individual do paciente e da gravidade da depressão, pode ser aumentada até um máximo de 40 mg por dia.

Tratando transtorno do pânico: uma dose oral única de 10 mg é recomendada na primeira semana, antes de se aumentar a dose para 20 mg por dia. A dose pode ser aumentada adicionalmente, até um máximo de 40 mg por dia, dependendo da resposta individual do paciente.

Tratando transtorno obsessivo-compulsivo: é recomendada a dose inicial de 20 mg. Se necessário, a dose pode ser aumentada até 40 mg, conforme critério médico.

Pacientes idosos (> 60 anos de idade)

Tratando depressão: o citalopram deve ser administrado na forma de uma dose oral única de 20 mg por dia.

Tratando transtorno do pânico: uma dose oral única de 10 mg é recomendada na primeira semana, antes de se aumentar a dose para 20 mg por dia.

Crianças

Não se recomenda o uso de citalopram em crianças, uma vez que a segurança deste fármaco não está estabelecida para crianças.

Função renal reduzida

Não é necessário ajuste da posologia em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. Não está disponível nenhuma informação sobre o tratamento de pacientes com função renal gravemente reduzida (depuração de creatinina < 20 ml/min).

Função hepática reduzida

Pacientes com função hepática reduzida devem receber doses não superiores a 30 mg/dia.

Duração do tratamento

Uma melhora significativa do humor deprimido pode ser notada já na primeira semana de tratamento e uma resposta antidepressiva total em 2 a 4 semanas. O tratamento com antidepressivos é sintomático e deve, portanto, ser continuado por um período de tempo apropriado, geralmente 6 meses ou mais, após melhora clínica a fim de se prevenir recidiva.

No caso de pacientes com depressão recorrente (unipolar), a continuação da terapia durante alguns anos pode ser necessária para se evitar a ocorrência de novos episódios.

A eficácia máxima do citalopram no tratamento do transtorno do pânico é alcançada depois de cerca de 3 meses e a resposta é mantida durante tratamento continuado.

O início do efeito no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo é de 2 a 4 semanas, havendo melhora adicional com a continuação do tratamento. Na interrupção do tratamento, a medicação deve ser gradualmente retirada, ao longo de algumas semanas.

Superdose

Como citalopram é administrado em pacientes que apresentam risco potencial de suicídio, houve alguns relatos de tentativa de suicídio. Não existem detalhes quanto às doses utilizadas ou quanto a combinações com outras drogas e/ou álcool.

A experiência proveniente de casos considerados como sendo provocados pelo citalopram em monoterapia mostrou o seguinte padrão: em doses abaixo de 600 mg, sintomas leves de náuseas, tontura, taquicardia, tremor e sonolência foram evidentes; em doses acima de 600 mg, podem ocorrer convulsões nas primeiras horas após ingestão. As convulsões podem aparecer repentinamente, apesar de uma diminuição apenas discreta do nível de consciência. Alterações de ECG, principalmente na forma de complexos QRS alargados, podem ocorrer algumas horas depois. Não foram relatadas arritmias graves ou hipotensão clinicamente significativa.

Conduta na superdose

Não existe antídoto específico. O tratamento é sintomático e de suporte. Deve-se realizar lavagem gástrica assim que possível após a ingestão oral. Deverá ser instituída monitorização através do ECG, quando forem ingeridos mais de 600 mg. Convulsões podem ser tratadas com diazepam. Complexos QRS largos podem ser normalizados através da infusão de solução hipertônica de cloreto de sódio. Um paciente adulto sobreviveu à intoxicação com 5.200 mg de citalopram.

- VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

- Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem externa.

M.S. 1.0089.0345

Farm. Resp.: Alexandre Brasil Amaral dos Santos - CRF-RJ nº 6700

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira



CELAPRAM® (citalopram)
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/02/2014		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	Comprimidos revestidos 20 mg
19/07/2013	0586261/13-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Posologia	VP/VPS	Comprimidos revestidos 20 mg
01/04/2013	0243145/13-9	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12					Precauções e Advertências	VP/VPS	Comprimidos revestidos 20 mg