

## Maxapran

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

20 mg

## **BULA PARA PACIENTE**

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

### **I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**

**MAXAPRAN**

citalopram

### **APRESENTAÇÕES**

Embalagem com 7, 14, 28 ou 60 comprimidos revestidos.

### **USO ADULTO**

#### **USO ORAL**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Maxapran contém:

citalopram (equivalente a 25 mg de bromidrato de citalopram).....20,00 mg

Excipientes: amido, iodopovidona, celulose microcristalina, lactose, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

## **II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado ao tratamento e prevenção de recaída ou recorrência da depressão, de transtornos do pânico com ou sem agorafobia e do transtorno obsessivo compulsivo.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

#### **Depressão**

##### **Estudos placebo-controlados de curto-prazo**

Um estudo<sup>1</sup> de dose fixa em depressão maior (moderada a grave) (critérios do DSM-III-R), incluiu pacientes (n=650) que receberam diariamente placebo ou citalopram nas doses de 10mg, 20mg, 40mg ou 60mg. Todos os grupos que receberam o citalopram demonstraram melhora significativa das pontuações do item humor deprimido da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) ( $p < 0,01$ ), na Sub-escala de Melancolia da HAM-D, na Escala de Impressão Clínica Global (CGI) e na Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) (resposta;  $p < 0,05$ ). Ao final do estudo (semana 6), os grupos de 10 e 20 mg/dia apresentaram vantagem estatística em comparação ao placebo na CGI, no item humor deprimido da HAM-D e na MADRS, e os grupos que receberam doses de 40 e 60 mg/dia apresentaram superioridade estatística na CGI, na MADRS, no item humor depressivo da HAM-D e na pontuação total da HAM-D.

Em um outro estudo<sup>2</sup>, de dose flexível (citalopram de 20 a 80 mg/dia), multicêntrico, placebo-controlado, de curto prazo (4 semanas), em pacientes com depressão maior leve a moderada (critérios do DSM-III-R), os pacientes do grupo citalopram apresentaram melhora significativa em relação ao início na HAM-D ( $p < 0,05$ ), na CGI ( $p < 0,05$ ) e na Escala de Auto-avaliação da Depressão de ZUNG (ZUNG) ( $p < 0,05$ ).

1) Feighner J.P. & Overo K.. Multicenter, placebo-controlled, fixed dose study of citalopram in moderate to severe depression. Journal of Clinical Psychiatry, 1999, 60 (12): 824-830.

2) Mendels J., Kiev A., Fabre L.F.. Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. Depression and Anxiety, 1999, 9: 54-60.

### **Depressão - prevenção de recaída e recorrência**

#### **Estudos de longo prazo, placebo-controlados**

Em dois estudos placebo-controlados (n=207 e n=226) os pacientes que preencheram os critérios para resposta clínica (pontuação total na Escala de Depressão de Montgomery-Asberg - MADRS < 12) após 6-8 semanas de tratamento, oriundos de um estudo placebo-controlado (20 ou 40 mg/dia de citalopram) e de um estudo aberto

com citalopram (20-60 mg/dia), foram randomizados para uma nova fase de 24 semanas de tratamento sem alteração das doses do citalopram ou do placebo<sup>1,2</sup>. Nos dois estudos demonstrou-se uma vantagem significativa do citalopram sobre o placebo (p<0,05). O percentual de recaída para os pacientes em tratamento com citalopram foi de 10,5% e 13,8% respectivamente, nos dois estudos, comparados com 31% e 24,3% para os pacientes que receberam placebo.

Citalopram nas doses de 20, 40 ou 60 mg/dia é efetivo na prevenção da recaída da depressão em pacientes que inicialmente responderam a terapia antidepressiva.

1) Montgomery S.A., Rasmussen J.G.C. & Tanghoj. A 24-week study of 20mg citalopram, 40 mg citalopram and placebo in the prevention of relapse of major depression. Int Clin Psychopharmacol, 1993, 8:181-8.

2) Robert P., Montgomery S.A. Citalopram in doses of 20-60 mg is effective in depression relapse prevention: a placebo-controlled 6 month study. Int Clin Psychopharmacol, 1995, 19(supl 1): 29-35.

### **Transtorno do Pânico**

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de 8 semanas, incluiu 475 pacientes com transtorno do pânico (com ou sem agorafobia), e comparou o citalopram ao placebo e à clomipramina. A resposta foi definida como pontuação de 0 ou 1 para o item ataque de pânico na Escala de Ansiedade Clínica (CAS). Os melhores resultados foram obtidos com o citalopram, em doses entre 20 e 30mg/dia<sup>1</sup>.

Em uma extensão cega deste estudo, de longa duração (12 meses), os grupos que receberam citalopram 20- 30 ou 40-60mg/dia apresentaram resposta significativamente superior ao grupo placebo (p=0,001 e p=0,003, respectivamente). O grupo clomipramina (60 ou 90 mg/dia) não apresentou diferenças em relação ao grupo placebo<sup>2</sup>. Os percentuais de resposta em todo o período de tratamento indicaram que citalopram 20-60 mg/dia é efetivo no tratamento do transtorno de pânico <sup>1,2</sup>.

1) Wade et al. The effect of citalopram in panic disorder. Br J Psychiatry, 1997, 170:549-53.

2) Lepola et al. A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. J Clin Psychiatry, 1998, 59: 528-34.

### **Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)**

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, de 12 semanas, com 400 pacientes com TOC, incluiu, além do grupo placebo, grupos com citalopram nas doses de 20, 40 e 60mg/dia. Neste estudo, os três grupos de droga ativa apresentaram superioridade estatística comparados ao placebo na Escala de Obsessão-Compulsão de Yale-Brown -(Y-BOCS;p<0,01 para 20mg/dia e p<0,001 para 40 e 60mg/dia)<sup>1</sup>.

1) Montgomery S.A., Kasper S., Stein D.J., Bang Hedegaard K., Lemming O.M.. Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol., 2001, 16(2):75-86.

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **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 recaptação de 5-HT não é induzida pelo tratamento prolongado com 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<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> e DA D<sub>2</sub>; colinérgicos muscarínicos; histamínicos H<sub>1</sub>; alfa e beta-adrenérgicos; benzodiazepínicos e opióides.

Uma série de testes funcionais *in vitro* em órgãos isolados, bem como testes funcionais *in vivo*, confirmou 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 opióides, o citalopram potencializa o efeito antinociceptivo de analgésicos opióides comumente utilizados.

Os principais metabólitos do citalopram são ISRSs, 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 saudáveis. 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<sub>máx</sub> médio de 3 horas). A biodisponibilidade absoluta é aproximadamente 80%.

**Distribuição:** O volume de distribuição aparente (V<sub>d</sub>) beta é cerca de 12 a 17 L/kg. A ligação às proteínas plasmáticas é menor que 80% para o citalopram e seus principais metabólitos.

**Biotransformação:** O citalopram é metabolizado nos derivados ativos desmetilcitalopram, 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 desmetilcitalopram e didesmetilcitalopram geralmente correspondem a 30% - 50% e 5% - 10% da concentração de citalopram, respectivamente. A biotransformação do citalopram em desmetilcitalopram é mediada pela CYP2C19 (aproximadamente 38%), CYP3A4 (aproximadamente 31%) e CYP2D6 (aproximadamente 31%).

**Eliminação:** A meia-vida de eliminação (T<sub>1/2</sub>) (beta) é de cerca de um dia e meio, a depuração plasmática do citalopram sistêmico (Cl<sub>s</sub>) 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), foram demonstradas 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. 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).

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

O medicamento é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade ao citalopram ou a qualquer componente da formulação.

Maxapran deve ser usado com cautela 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.**

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 tratamento concomitante com IMAOs (inibidores da monoaminooxidase), incluindo selegilina (inibidor seletivo da MAO-B) em doses acima de 10 mg por dia, é contraindicado (ver Interações Medicamentosas).

**Este medicamento é contraindicado em crianças.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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



### **Ansiedade paradoxal**

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

### **IMAOs**

Como nos casos dos outros ISRSs, não se deve administrar Maxapran a pacientes que usam os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), com exceção da selegilina em doses de até 10 mg por dia. Iniciar o tratamento com o Maxapran (citalopram) 14 dias depois da suspensão dos IMAOs não-seletivos e no mínimo um dia depois da suspensão da moclobemida. Introduzir o tratamento com os IMAOs 7 dias depois da suspensão de Maxapran (ver Interações Medicamentosas).

### **Hiponatremia**

Hiponatremia, relacionada à secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), é relatada como um efeito adverso raro com o uso de ISRSs. Pacientes idosos, principalmente mulheres idosas, são um grupo de risco.

### **Suicídio**

A possibilidade de tentativa de suicídio é inerente à depressão e pode persistir até que ocorra a remissão. Pacientes potencialmente suicidas não devem ter acesso a grandes quantidades de medicamentos. Pacientes em tratamento com Maxapran devem ser assistidos no início do tratamento devido a piora clínica e/ou tentativas de suicídio, principalmente se o paciente possuir pensamentos ou comportamentos suicidas.

### **Mania**

Em pacientes com transtorno afetivo bipolar, pode ocorrer uma mudança para a fase maníaca. Caso o paciente entre na fase maníaca, interromper o uso de Maxapran.

### **Convulsões**

Experimentos com animais mostraram que Maxapran não tem potencial epileptogênico, porém para os pacientes com antecedentes de crises convulsivas, assim como ocorre com outros antidepressivos, utilizar Maxapran com cautela.

### **Diabetes**

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

### **Síndrome serotoninérgica**

São raros os relatos de ocorrência de síndrome serotoninérgica em pacientes que estejam recebendo ISRSs. Uma combinação de sintomas, incluindo possivelmente agitação, confusão, tremores, mioclonia e hipertermia, pode indicar o desenvolvimento dessa condição.

### **Hemorragia**

Há relatos de sangramentos cutâneos anormais, tais como equimoses e púrpura, com o uso dos ISRSs. Recomenda-se seguir a orientação do médico no caso de pacientes em tratamento concomitante com ISRSs e medicamentos conhecidos por afetar a função das plaquetas (p.ex.: anticoagulantes, antipsicóticos atípicos e fenotiazinas, a maioria dos

antidepressivos tricíclicos, aspirina e medicamentos antiinflamatórios não-esteróides AINEs, ticlopidina e dipiridamol) e em pacientes com conhecida tendência a sangramentos.

### **Sintomas de descontinuação**

Após a administração prolongada, a cessação abrupta de um ISRS pode produzir, em alguns pacientes, sintomas de descontinuação, como tontura, parestesia, tremores, ansiedade, náuseas e palpitação. Ao interromper o tratamento com Maxapran, reduzir gradualmente a dose durante um período de uma ou duas semanas para evitar possíveis sintomas de descontinuação (ver Posologia). Esses sintomas não são indicativos de vício.

### **Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas**

Maxapran 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(s) medicamento(s) ou a ambos. Os pacientes devem ser alertados quanto ao risco de uma interferência na capacidade de dirigir automóveis e operar máquinas.

### **Gravidez e 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. O uso de Maxapran (citalopram) durante a gravidez poderá resultar em distúrbios neurológicos e comportamentais no recém-nascido. As seguintes reações foram observadas nos recém-nascidos: irritabilidade, tremor, hipertonia, tônus muscular aumentado, choro constante, dificuldade para mamar e para dormir. Esses efeitos também podem ser indicativos de síndrome serotoninérgica ou retirada abrupta do medicamento durante a gravidez. Existem informações sobre a excreção de citalopram no leite materno. Estima-se que o lactente possa receber aproximadamente 5% da quantidade diária materna (em mg/kg). Nenhum efeito ou efeito mínimo foi observado no lactente. Entretanto, as informações são insuficientes para a avaliação do risco para a criança.

Categoria de risco na gravidez: C.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Informar imediatamente seu médico, ou cirurgião-dentista, em caso de suspeita de gravidez ou se iniciar amamentação, durante o uso deste medicamento.

A dose máxima diária não deve exceder 40mg/dia pois doses superiores a 40mg/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.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interações farmacodinâmicas**

**Selegilina:** 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.

**Carbonato de lítio e triptofano:** um estudo farmacocinético com lítio e citalopram não evidenciou alterações farmacocinéticas relevantes. Nenhuma interação farmacodinâmica foi encontrada em estudos clínicos nos quais o citalopram foi administrado concomitantemente com o lítio. Entretanto, não se pode excluir uma interação farmacocinética, visto que o lítio e o triptofano potencializam os efeitos farmacocinéticos. Conduzir com cautela o tratamento concomitante com essas drogas.

**Eletroconvulsoterapia (ECT):** ainda não há estudos clínicos que estabeleçam os riscos ou os benefícios do uso combinado de ECT e Maxapran.

**Álcool:** a combinação do álcool com os ISRSs não é previsível. Entretanto, não foi encontrada nenhuma interação farmacodinâmica relevante quando o citalopram foi administrado simultaneamente com o álcool.

### **Associações contraindicadas**

**IMAOs:** assim como com outros ISRSs, não administrar Maxapran a pacientes que são tratados com IMAOs (inibidores da monoaminoxidase), inclusive com a selegilina em doses acima de 10 mg diários. A administração simultânea de citalopram e IMAOs não-seletivos, bem como seletivos tipo A (moclobemida), pode causar síndrome serotoninérgica. Iniciar o tratamento com o Maxapran 14 dias após a descontinuação dos IMAOs não-seletivos e, no mínimo, 1 dia após a descontinuação da moclobemida. Introduzir o tratamento com os IMAOs 7 dias após a descontinuação do Maxapran. Não há informação a respeito de associações.

### **Interações farmacocinéticas**

A biotransformação do citalopram em desmetilcitalopram é mediada pelas isoenzimas CYP2C19 (aproximadamente 38%), CYP3A4 (aproximadamente 31%) e CYP2D6 (aproximadamente 31%) do sistema citocromo P450. O fato do citalopram ser metabolizado por mais de uma isoenzima (CYP) indica que a inibição de sua biotransformação é menos provável. Portanto, na prática clínica, há pouca probabilidade de interações farmacocinéticas na co-administração do citalopram com outros fármacos. Influência de outros medicamentos na farmacocinética do citalopram.

**Cimetidina:** a utilização concomitante do Maxapran com altas doses de cimetidina pode gerar um aumento moderado dos níveis médios do citalopram. Não se recomenda nenhuma redução da dose geral de Maxapran durante a co-administração com cimetidina.

**Cetoconazol:** a co-administração do citalopram com cetoconazol (potente inibidor CYP3A4) não afeta a farmacocinética do citalopram. Influência do citalopram em outros medicamentos.

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

A administração concomitante do citalopram com substratos CYP1A2 (clozapina e teofilina), CYP2C9 (varfarina), CYP2C19 (imipramina e mefenitoína), CYP2D6 (esparteína, imipramina, amitriptilina, risperidona) e CYP3A4 (varfarina, carbamazepina e triazolam) provocou pequenas alterações farmacocinéticas, sem significado clínico.

**Digoxina:** em um estudo de interação farmacocinética o citalopram não causou nenhuma alteração na farmacocinética da digoxina, o que significa que o citalopram não induz nem inibe a glicoproteína P.



## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de Maxapran são administrados na forma de uma dose única e podem ser tomados em qualquer momento do dia, independentemente da ingestão de alimentos.

Geralmente, a resposta terapêutica pode ser avaliada somente depois de 2 a 3 semanas de tratamento, quando um possível aumento da dose (em elevações de 10 mg) pode ser realizado em intervalos de 2 a 3 semanas.

### Adultos

#### Tratamento da depressão

Administrar Maxapran na forma de uma dose oral única de 20 mg por dia. Dependendo da resposta individual do paciente e da gravidade da depressão, aumentar a dose até um máximo de 40 mg por dia.

#### Tratamento do 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. Dependendo da resposta individual, aumentar a dose até um máximo de 40 mg por dia.

#### Tratamento do transtorno obsessivo compulsivo

É recomendada a dose inicial de 20 mg. Dependendo da resposta individual, aumentar a dose até um máximo de 40 mg por dia.

### Pacientes idosos (> 65 anos de idade)

#### Tratamento da depressão

Administrar Maxapran na forma de uma dose oral única de 20 mg por dia.

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

#### Tratamento do 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 máxima recomendada para pacientes maiores de 60 anos é de 20 mg diários.**

### Crianças

O uso não é recomendado, pois a segurança e eficácia não foram estabelecidas nesta população.

### 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 < 30 ml/min).

### Função hepática reduzida

Pacientes com função hepática reduzida não devem receber doses superiores a 20 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, para a prevenção de recidivas.

No caso de pacientes com transtorno depressivo recorrente (unipolar), pode ser necessária a continuação da terapia durante alguns anos para a prevenção da recorrência de novos episódios.

A melhora máxima com Maxapran no tratamento do transtorno do pânico é geralmente 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.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

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

Os efeitos adversos mais comumente observados com o uso de Maxapran (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, diminuição da libido, distúrbios de ejaculação e anorgasmia em mulheres. A incidência excedente de cada um desses efeitos adversos em relação ao placebo é baixa. Há correlação entre dose e resposta para os seguintes efeitos adversos: sudorese aumentada, boca seca, agitação, sonolência, diarreia, náusea e fadiga.

Os efeitos adversos abaixo foram relatados em estudos clínicos ou durante a vigilância pós-marketing:

**Comuns (>1/100, <1/10):** relatados em estudos clínicos e com frequência corrigida por placebo – sudorese aumentada, boca seca, agitação, apetite diminuído, impotência, insônia, libido diminuída, sonolência, bocejos, diarreia, náusea, distúrbios de ejaculação, anorgasmia feminina e fadiga.

**Muito raros (<1/10.000):** relatados através do serviço de farmacovigilância pós-marketing – hiponatremia e secreção inapropriada de hormônio anti-diurético (ambas especialmente em mulheres idosas), hipersensibilidade, convulsões, convulsão tipo grande mal, síndrome serotoninérgica, síndrome de descontinuação (vertigem, náusea e parestesia), equimose, púrpura e sintomas extrapiramidais.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## **10. SUPERDOSE**

Como o Maxapran é administrado para pacientes que apresentam risco potencial para o 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 a 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.

Não existe antídoto específico.

O tratamento é sintomático e de suporte.

Deve-se realizar lavagem gástrica assim que possível após a ingestão oral. Iniciar monitorização através do ECG, quando forem ingeridos mais de 600 mg. Tratar as convulsões com diazepam. Normalizar os complexos QRS largos através da infusão de solução hipertônica de cloreto de sódio.

Um paciente adulto sobreviveu à intoxicação com 5.200 mg de citalopram.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **II- DIZERES LEGAIS**

MS - 1.1213.0386

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Fabricado e Registrado por:

**Biosintética Farmacêutica Ltda.**

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

Embalado por:

**Biosintética Farmacêutica Ltda.**

São Paulo – SP

ou

Embalado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Guarulhos - SP

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/12/2013.



Número de Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.

### Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
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
18/07/2013	0583213136	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP e VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 7 20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14 20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 28
		Notificação de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2013	0634577/13-8	Inclusão de nova apresentação comercial	23.12.2013	APRESENTAÇÕES/ DIZERES LEGAIS	VP E VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 7 20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14 20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 28 20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60