

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CIPRAMIL®
Bromidrato de Citalopram

USO ADULTO

ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

APRESENTAÇÃO

CIPRAMIL® 20 mg comprimidos é apresentado em cartuchos de cartolina contendo 1 ou 2 cartelas com 14 comprimidos cada.

O que o CIPRAMIL® contém?

Cada comprimido revestido do **CIPRAMIL®** contém 24,98 mg de bromidrato de citalopram, equivalente a 20 mg de citalopram base (substância ativa desse medicamento), respectivamente.

Contém também os excipientes: amido, lactose, celulose microcristalina, copolividona, glicerol a 85%, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose e macrogol 400, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Como o CIPRAMIL® funciona?

O **CIPRAMIL®** é um medicamento da classe dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), que é uma classe do grupo dos antidepressivos. Age no cérebro, onde corrige as concentrações inadequadas de determinadas substâncias denominadas neurotransmissores, em especial da serotonina, que causam os sintomas na situação de doença.

Por que o CIPRAMIL® foi indicado?

CIPRAMIL® é usado para tratar a depressão e, após a melhora, para prevenir a recorrência desses sintomas. **CIPRAMIL®** é usado em tratamentos de longo prazo para prevenir a recorrência de novos episódios depressivos em pacientes que tem depressão recorrente.

CIPRAMIL® é eficaz também para o tratamento de pacientes com transtorno do pânico e para o tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC).

Pergunte ao seu médico se você tiver dúvidas sobre porque **CIPRAMIL®** lhe foi prescrito.

Quando não devo usar o CIPRAMIL®?

Contra-indicações do uso do CIPRAMIL®

ESTE MEDICAMENTO É CONTRA-INDICADO EM CRIANÇAS

Não tomar o **CIPRAMIL®** se você for alérgico a qualquer um dos componentes mencionados anteriormente (veja em: O que o **CIPRAMIL®** contém?)

Não tomar o **CIPRAMIL®** se estiver em uso de pimozida ou medicamentos conhecidos como inibidores da monoaminoxidase (IMAO).

Precauções e Advertências no tratamento com o CIPRAMIL®

Avisar ao seu médico se teve ou tem algum problema de saúde. Principalmente, fale com seu médico:

- se você tem epilepsia. O tratamento com o **CIPRAMIL®** deve ser descontinuado se ocorrerem convulsões ou um aumento da frequência das crises convulsivas (Vide *Quais os males que CIPRAMIL® pode causar?*).

- se você tem comprometimento do funcionamento dos rins e/ou do fígado. O seu médico pode ter que ajustar a dose.
- se você tem diabetes. O tratamento com o CIPRAMIL® pode alterar o controle glicêmico. Pode ser necessário um ajuste da dose do hipoglicemiante oral ou da insulina.
- se você tem níveis de sódio diminuídos no sangue.
- se você tem tendência a sangramentos ou manchas roxas.
- se você está em terapia eletroconvulsiva.
- se você tem doença cardíaca coronariana.

Atenção

Como ocorre com outros medicamentos usados no tratamento da depressão e doenças relacionadas, a melhora pode não ser obtida imediatamente. Após o início do tratamento com o CIPRAMIL® serão necessárias algumas semanas até que você se sinta melhor. No tratamento do transtorno do pânico, usualmente são necessárias de 2 a 4 semanas para que a melhora se inicie. No início do tratamento alguns pacientes podem sentir um aumento da ansiedade, que irá desaparecer com a continuação do tratamento. Portanto, é muito importante que você siga exatamente as orientações do seu médico e não interrompa o mesmo, nem mude de dose, antes de consultar o seu médico.

Pacientes com transtorno bipolar do humor na fase da depressão, ao fazer uso de antidepressivos, podem apresentar uma virada para a fase maníaca. A mania é caracterizada por mudanças incomuns e rápidas das idéias, alegria inapropriada e atividade física excessiva. Se você se sentir assim com CIPRAMIL®, contate o seu médico imediatamente.

Sintomas como inquietude ou dificuldade de sentar ou permanecer em pé também podem ocorrer nas primeiras semanas de tratamento. Avise imediatamente o seu médico se você sentir esses sintomas.

Ocasionalmente, os sintomas da depressão ou do transtorno do pânico podem incluir pensamentos de suicídio ou de causar ferimento a si próprio. É possível que estes sintomas continuem ou fiquem mais intensos antes que o efeito completo do tratamento antidepressivo se torne evidente. Isto é mais comum de ocorrer se você é um adulto jovem, ou seja, com menos de 30 anos de idade, e nunca fez uso de medicamentos antidepressivos.

Algumas vezes você pode não conseguir perceber a existência dos sintomas anteriormente citados, portanto pode ser útil pedir a ajuda de um amigo ou familiar para lhe ajudar a observar possíveis sinais de mudança no seu comportamento.

Durante o seu tratamento, avise o seu médico imediatamente ou procure o hospital mais próximo se você apresentar pensamentos ou experiências desagradáveis ou qualquer um dos sintomas anteriormente mencionados.

Uso em crianças e em adolescentes com menos de 18 anos de idade

Normalmente o CIPRAMIL® não deve ser usado no tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Os pacientes com menos de 18 anos de idade apresentam um risco maior para alguns efeitos adversos, tais como tentativas de suicídio, pensamentos suicidas e hostilidade (predominantemente agressividade, comportamento opositor e raiva), quando fazem uso desta classe de medicamentos. No entanto, o seu médico pode decidir prescrever o CIPRAMIL® para pacientes com menos de 18 anos de idade, porque decidiu ser a melhor conduta médica para aquele paciente. Se o seu médico prescreveu o CIPRAMIL® para um paciente com menos de 18 anos de idade e você quer conversar mais sobre esta indicação, por favor, volte ao seu médico e converse com ele. Você deve informar o seu médico se qualquer um dos sintomas aqui citados ocorrer ou se agravar durante o tratamento de menores de 18 anos de idade com o CIPRAMIL®.

Informe o seu médico se você está grávida ou planeja ficar grávida. Não tome o CIPRAMIL® se você estiver grávida, exceto se você e seu médico já conversaram sobre os riscos e benefícios relacionados.

Se você fizer uso do CIPRAMIL® nos 3 últimos meses da sua gravidez, você deve estar ciente que as seguintes reações poderão ser notadas no seu recém-nascido: problemas respiratórios, pele azulada, convulsões, mudanças na temperatura corporal, dificuldades de alimentação, vômitos, açúcar baixo no sangue, contrações espontâneas dos músculos, reflexos vívidos, tremores, icterícia, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldades para dormir. Se o seu recém-nascido apresenta algum destes sintomas, por favor, contate o seu médico imediatamente.

Se usado durante a gravidez, o CIPRAMIL® não deve nunca ser interrompido abruptamente.

Não use o CIPRAMIL® se você está amamentando (leite materno), exceto se você e seu médico já conversaram os riscos e benefícios relacionados.

DURANTE O TRATAMENTO, O PACIENTE NÃO DEVE DIRIGIR VEÍCULOS OU OPERAR MÁQUINAS, POIS A SUA HABILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.

SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA, NÃO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO EM MULHERES GRÁVIDAS. INFORMAR IMEDIATAMENTE SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA EM CASO DE SUSPEITA DE GRAVIDEZ OU SE INICIAR AMAMENTAÇÃO, DURANTE O USO DESTES MEDICAMENTO.

Principais interações medicamentosas com o CIPRAMIL®

Alguns medicamentos podem afetar a ação de outros, e isso pode causar sérias reações adversas. Comunicar ao seu médico todos os medicamentos que estiver em uso ou que tenha feito uso nos 14 dias prévios ao início do tratamento com o CIPRAMIL® (mesmo os sem necessidade de receita controlada), inclusive outros medicamentos para depressão (veja Contra-indicações do uso do CIPRAMIL®).

O CIPRAMIL® e os medicamentos abaixo devem ser associados com orientação médica:

- **Anti-coagulantes orais**, como a aspirina e anti-inflamatórios não-esteroides (usados para afinar o sangue, chamados então de anticoagulantes, ou no alívio da dor) – a eficácia dos anti-coagulantes orais pode ser alterada, e o tempo de coagulação deverá ser avaliado quando o CIPRAMIL® for introduzido ou descontinuado, para verificar a adequação da dose do anti-coagulante.
- **Carbonato de lítio e triptofano** – se apresentar febre alta, contrações musculares abruptas, agitação e confusão, contatar imediatamente seu médico;
- **Cimetidina e omeprazol** – quando utilizados em conjunto com o CIPRAMIL® podem causar aumento da quantidade do CIPRAMIL® no organismo;
- **Erva de São João (*hypericum perforatum*)** – o uso associado ao CIPRAMIL® pode aumentar o risco de efeitos adversos;
- **Imipramina, desipramina, clomipramina, nortriptilina** (antidepressivos); **flecainida, propafenona e metoprolol** (usados para tratar doenças cardiovasculares); **risperidona, tioridazina e haloperidol** (antipsicóticos). Pode ser necessário o ajuste da dose do CIPRAMIL®.
- **“Inibidores não-seletivos da monoaminoxidase (IMAO)”** - que contenham fenelzina, iproniazida, isocarboxazida, nialamida e tranilcipromina como ingredientes ativos. Se você fez uso de algum destes medicamentos, após a interrupção você precisará esperar 14 dias antes de começar a tomar o CIPRAMIL. Após a interrupção do CIPRAMIL, você deve esperar 7 dias antes de usar qualquer um destes medicamentos
- **“Inibidores seletivos da MAO-A, reversíveis”** – que contenham moclobemida (usada para tratar depressão)
- **“Inibidores irreversíveis da MAO-B”** – que contenham selegilina (usada para tratar doença de Parkinson). Eles aumentam o risco de efeitos adversos.
- **Medicamentos que alteram a função plaquetária** – risco um pouco aumentado de sangramentos anormais;
- **Mefloquina** (usada para tratar malária), **bupropiona** (usada para tratar depressão) e **tramadol** (usado para tratar dor grave) – pela possibilidade da diminuição do limiar para convulsões

- **Neurolépticos** (para tratar esquizofrenia, psicoses) - pela possibilidade da diminuição do limiar para convulsões
- **Sumatriptano e similares** – há risco de surgimento de efeitos adversos; se apresentar efeito adverso incomum, contatar seu médico.

O CIPRAMIL® interage com o álcool?

O CIPRAMIL® não potencializa os efeitos do álcool. Apesar de não haver interação, recomenda-se não ingerir álcool durante o tratamento com o CIPRAMIL®.

INFORME AO SEU MÉDICO SE ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USAR MEDICAMENTOS SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Como devo usar o CIPRAMIL®?

Aspecto físico dos comprimidos revestidos do CIPRAMIL®

O CIPRAMIL® é um comprimido oval, branco, revestido, sulcado e com a gravação de um "C" e um "N" simetricamente ao sulco.

Características organolépticas

Não tem cheiro ou gosto.

Posologia

Se necessário, o comprimido poderá ser partido ao meio. Para isso, coloque-o sobre uma superfície lisa e seca, mantenha a parte sulcada para cima, coloque os dedos indicadores nas extremidades de cada lado do comprimido e pressione para baixo.

Para o tratamento da depressão

A dose usual é de 20 mg/dia. Pode-se iniciar o tratamento com 10 mg/dia e após alguns dias aumentar para 20 mg/dia. A dose máxima recomendada é de 60 mg/dia.

Geralmente são necessárias 02 a 04 semanas para se obter uma resposta antidepressiva. O tratamento dos episódios de depressão exige, além da fase inicial, onde objetiva-se a melhora sintomatológica, um tratamento de manutenção. Após o desaparecimento dos sintomas durante o tratamento inicial é necessário o estabelecimento de um período de manutenção, com duração de vários meses, para a consolidação da resposta.

Para o tratamento do transtorno do pânico

A dose inicial na 1ª semana é de 10 mg ao dia, aumentada a seguir para 20 ou 30 mg/dia. A dose pode ser aumentada até um máximo de 60 mg/dia.

Pacientes suscetíveis a ataques de pânico podem apresentar um aumento da ansiedade logo após o início do tratamento, que geralmente se normaliza nas 02 primeiras semanas de uso do medicamento. Uma dose inicial menor é recomendada para evitar ou amenizar esse efeito. A melhora total é atingida após aproximadamente 3 meses. O tratamento é de longa duração.

Para o tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC)

A dose usual é de 20 mg ao dia. A dose poderá ser aumentada pelo seu médico até um máximo de 60 mg ao dia. Geralmente são necessárias 02 a 04 semanas para se obter uma resposta. Após a melhora dos sintomas durante o tratamento inicial é necessário o estabelecimento de um período de manutenção.

Pacientes Idosos (> 65 anos de idade)

Pacientes idosos devem iniciar o tratamento o CIPRAMIL® com metade da dose usualmente recomendada, ou seja, 10 mg/dia. Considerar uma dose máxima mais baixa.

Crianças e adolescentes (<18 anos)

O CIPRAMIL® não é recomendado para crianças e adolescentes.

Função renal reduzida

Não é necessário ajuste da dose 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

Recomenda-se uma dose inicial de 10 mg/dia durante as duas primeiras semanas do tratamento. Dependendo da resposta individual, aumentar para 20 mg/dia. Pacientes com função hepática reduzida não devem receber doses maiores que 30 mg ao dia.

Duração do tratamento com o CIPRAMIL®

Como ocorre com outros medicamentos para depressão, transtorno do pânico e TOC, a ação do medicamento demora algumas semanas para ser percebida.

Nunca trocar a dose do medicamento sem antes falar com seu médico.

A duração do tratamento é individual. Usualmente, o período mínimo do tratamento é de 6 meses.

Pacientes que tem depressão recorrente se beneficiam de tratamento continuado, às vezes por vários anos, para a prevenção de novos episódios.

Não interrompa o uso do CIPRAMIL® até que o seu médico lhe diga para fazê-lo. Quando você tiver terminado o seu período de tratamento, é recomendado, geralmente, que a dose do CIPRAMIL® seja gradualmente reduzida por algumas semanas.

Quando você interrompe o tratamento com o CIPRAMIL®, especialmente se de forma abrupta, você pode sentir sintomas de descontinuação. Eles são comuns quando o tratamento com o CIPRAMIL® é interrompido. O risco é maior quando se usa o CIPRAMIL® por períodos longos, em doses altas ou quando a dose é reduzida muito rápido. A maioria das pessoas acha que estes sintomas são amenos e toleráveis, e permanecem assim por até 2 semanas. Porém, em alguns pacientes eles podem ser de grande intensidade ou prolongados (2-3 meses ou mais). Se você apresentar sintomas de descontinuação graves quando parar de usar o CIPRAMIL®, por favor, contate o seu médico. Ele poderá pedir para você retomar o uso do CIPRAMIL® e retirá-lo mais lentamente. Esses sintomas não são indicativos de vício.

Os sintomas de descontinuação incluem: sensação de tontura (instabilidade), sensações de agulhas na pele, sensações de queimação e de choques elétricos (menos comuns) – inclusive na cabeça, alterações do sono (sonhos vívidos, pesadelos, dificuldade para dormir), ansiedade, dores de cabeça, náusea, suor aumentado (inclui suores noturnos), inquietude ou agitação, tremores, confusão ou desorientação, inconstância emocional, irritabilidade, diarreia, alterações visuais, palpitações.

Instruções de uso

CIPRAMIL® comprimidos

Os comprimidos do CIPRAMIL® são administrados por via oral, uma única vez ao dia. Os comprimidos do CIPRAMIL® podem ser tomados em qualquer momento do dia, com ou sem alimentos. Preferencialmente tomar sempre no mesmo horário. Engolir os comprimidos com água, sem mastigá-los.

Se você esquecer de tomar o CIPRAMIL®

Se você esqueceu de tomar uma dose, e lembrou-se até antes de deitar-se para dormir, pode fazer uso da dose excepcionalmente neste momento. No dia seguinte, retome o horário usual de uso do medicamento. Se você lembrar-se somente no meio da noite, ou no dia seguinte, ignore a dose esquecida e retome o tratamento como de costume. Não tomar a dose em dobro.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

Quais os males que CIPRAMIL® pode causar?

Como todos os medicamentos, o CIPRAMIL® pode causar efeitos adversos, apesar do que, nem todos os pacientes os apresentam.

Os efeitos adversos são geralmente amenos e desaparecem espontaneamente após alguns dias de tratamento. Por favor, esteja atento, pois muitos desses sintomas podem ser da sua doença e desaparecerão quando você melhorar.

Procure o seu médico se você apresentar algum dos efeitos adversos listados abaixo durante o seu tratamento:

Muito comuns (ocorrem em mais de 1 a cada 10 pessoas):

- Náusea

Comuns (ocorrem em mais de 1 a cada 100 pessoas e menos de 1 a cada 100 pessoas):

- Nariz entupido ou com coriza (sinusite)
- Aumento ou diminuição do apetite
- Ansiedade, inquietude, sonhos anormais, dificuldades para dormir, sonolência diurna, tonturas, bocejos, tremores, sensação de agulhadas na pele
- Diarréia, constipação, vômitos, boca seca
- Aumento do suor
- Dores musculares e nas articulações (mialgias e artralgias)
- Distúrbios sexuais (retardo ejaculatório, dificuldades de ereção, diminuição do desejo sexual e, em mulheres, dificuldades para chegar ao orgasmo)
- Cansaço, febre
- Aumento do peso

Incomuns (ocorrem em mais de 1 a cada 1.000 pessoas e em menos de 1 a cada 100 pessoas):

- Sangramentos inesperados, o que inclui sangramentos gastrointestinais;
- Urticária, eczemas (rash), coceira (prurido)
- Ranger de dentes, agitação, nervosismo, ataque de pânico, estado confusional
- Alterações no sono, alterações no paladar e desmaio
- Pupilas aumentadas (midríase), distúrbios visuais, barulhos nos ouvidos (tinnitus)
- Perda de cabelo
- Sangramento vaginal
- Diminuição de peso
- Aceleração dos batimentos cardíacos
- Inchaços nos braços ou pernas
- Sangramento nasal

Raros (ocorrem em mais de 1 a cada 10.000 pessoas e em menos de 1 a cada 1.000 pessoas):

- Se você sentir inchaço na pele, língua, lábios ou face, ou apresentar dificuldades para respirar ou engolir (reação alérgica), contate o seu médico ou vá diretamente para um hospital com serviço de emergência.
- Se você apresentar febre alta, agitação, confusão, espasmos e contrações abruptas dos músculos, esses podem ser sinais de uma condição rara denominada síndrome serotoninérgica. Se você se sentir assim, contate o seu médico imediatamente.
- Agressividade, depersonalização, alucinação
- Diminuição dos batimentos do coração
- Pensamentos suicidas, veja também a seção “Precauções e Advertências no tratamento com o CIPRAMIL®”

Alguns pacientes já apresentaram (frequência desconhecida):

- Níveis diminuídos de sódio no sangue (os sintomas são náuseas, mal-estar, fraqueza muscular e confusão)
- Tontura ao levantar-se por queda da pressão (hipotensão ortostática)
- Alterações nos exames de função hepática (aumento das enzimas hepáticas no sangue)
- Transtornos do movimento (movimentos involuntários dos músculos)
- Ereções dolorosas (priapismo)
- Alterações de coagulação, que incluem sangramentos da pele e mucosas (equimoses) e diminuição do número de plaquetas no sangue (trombocitopenia)
- Edema agudo da pele ou mucosas (angioedemas)
- Aumento da quantidade de urina excretada (secreção inadequada do hormônio antidiurético)
- Presença de leite em mulheres que não estão amamentando
- Mania

Outros efeitos adversos ocorrem com todos os medicamentos que agem de forma semelhante ao citalopram (o ingrediente ativo do CIPRAMIL®). São eles:

- Inquietude (acatisia)
- Anorexia

Se você apresentar algum dos efeitos adversos abaixo listados, você deve contatar imediatamente o seu médico ou ir diretamente para um hospital com serviço de emergência:

- Dificuldade para urinar.
- Convulsões (veja também a seção “Precauções e Advertências no tratamento com o CIPRAMIL®”).
- Cor amarelada da pele ou no branco dos olhos. Podem ser sinais de problemas no fígado/hepatite.

Se você apresentar algum desses sintomas de forma intensa, grave, ou se você notar a presença de algum outro sintoma que não esteja listado aqui, por favor, contate o seu médico ou farmacêutico.

INFORME AO SEU MÉDICO, CIRURGIÃO-DENTISTA OU FARMACÊUTICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade do CIPRAMIL® de uma só vez?

Contatar o médico imediatamente ou ir ao hospital mais próximo, mesmo na ausência de desconforto ou sinais de intoxicação, para que sejam realizados os procedimentos médicos adequados. Não existe antídoto específico. O tratamento é sintomático e de suporte. Levar a caixa do CIPRAMIL® ao médico ou hospital. Sintomas de superdose incluem náusea, vômitos, sudorese, tonteados, convulsões, batimentos cardíacos acelerados, tremores e inconsciência.

Onde e como devo guardar o CIPRAMIL®?

Guardar o CIPRAMIL® em local fresco, com temperatura máxima de 25°C.

Proteger a embalagem da umidade e do calor.

O prazo de validade de CIPRAMIL® é de 36 meses e encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilizar o produto.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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 o citalopram. O citalopram é um dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) de maior seletividade descritos 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 (ADT) e de alguns dos mais novos inibidores da recaptação da serotonina, o citalopram não apresenta afinidade, ou esta é muito baixa, aos receptores 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ e D₂, colinérgicos muscarínicos, histamínicos H₁, alfa e beta-adrenérgicos, benzodiazepínicos e opióides. 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 tradicionalmente relacionados aos antidepressivos como boca seca, distúrbios vesicais e intestinais, visão turva, sedação, cardiotoxicidade e hipotensão ortostática.

A supressão do sono durante o estágio REM (*rapid eyes movement* - movimento rápido dos olhos) é considerada um fator preditivo da atividade antidepressiva. Como os ADT, outros ISRSs e os inibidores da monoaminoxidase (IMAO), 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 também 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 os desempenhos cognitivo 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_{máx} médio de 3 horas). A biodisponibilidade absoluta é aproximadamente 80%.

Distribuição

O volume de distribuição aparente (Vd)_β é cerca de 12 a 17 l/kg, após administração oral. 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 recaptção da serotonina (ISRSs), 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 isoenzima CYP2C19 (aproximadamente 38%), CYP3A4 (aproximadamente 31%) e CYP2D6 (aproximadamente 31%).

Eliminação

A meia-vida de eliminação ($T_{1/2\beta}$) é de cerca de um dia e meio, o clearance plasmático do citalopram sistêmico (Cl_s) é de aproximadamente 0,3 a 0,4 l/min e a o clearance plasmático 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.

Paciente 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 em pacientes idosos. O tempo da concentração de estado de equilíbrio em idosos foi cerca de duas vezes maior que em pacientes mais jovens tratados com a mesma dose.

Função hepática reduzida

O citalopram é eliminado mais lentamente em pacientes com função hepática reduzida. A meia-vida do citalopram, nesses casos, foi aproximadamente 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.

Função renal reduzida

O citalopram é eliminado mais lentamente em pacientes com redução leve a moderada da função renal, sem nenhum impacto maior em sua farmacocinética. No momento, não há nenhuma informação disponível para o tratamento de pacientes com função renal gravemente reduzida (clearance de creatinina < 30 ml/min).

Polimorfismo

Pesquisas *in vivo* mostraram que a metabolização do citalopram não exhibe nenhum polimorfismo clinicamente importante na oxidação da esparteína/debrisoquina (CYP2D6). Como precaução, no caso de metabolizadores pobres da enzima CYP2C19, deve ser considerada uma dose inicial de 10 mg/dia.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Depressão

Estudos placebo-controlados de curto-prazo

Um estudo¹ 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,² 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 40mg/dia de citalopram) e de um estudo aberto com citalopram (20-60mg/dia), foram randomizados para uma nova fase de 24 semanas de tratamento sem alteração das doses do citalopram ou do placebo^{1,2}. 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 60mg/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, 40mg 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 20-60mg is effective in depression relapse prevention: a placebo-controlled 6 month study. Int Clin Psychopharmacol, 1995, 19(suppl 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/dia¹.

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 90mg/dia) não apresentou diferenças em relação ao grupo placebo². Os percentuais de resposta em todo o período de tratamento indicaram que citalopram 20-60mg/dia é efetivo no tratamento do transtorno de pânico^{1,2}.

- 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)¹.

- 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.

INDICAÇÕES

CIPRAMIL® é indicado para tratar a depressão e para a prevenção de recaída ou de recorrência, no tratamento do transtorno do pânico e do transtorno obsessivo compulsivo (TOC).

CONTRA-INDICAÇÕES

ESTE MEDICAMENTO É CONTRA-INDICADO EM CRIANÇAS.

O CIPRAMIL® é contra-indicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade ao citalopram ou a qualquer um de seus componentes (veja Forma Farmacêutica/Apresentação).

O tratamento concomitante com IMAO (inibidores da monoaminoxidase) e pimozida é contra-indicado (ver *Interações Medicamentosas*).

MODO DE USAR

Os comprimidos do CIPRAMIL® são administrados por via oral, uma única vez ao dia. Os comprimidos do CIPRAMIL® podem ser tomados em qualquer momento do dia, com ou sem alimentos. Engolir os comprimidos com água, sem mastigá-los.

Aspecto físico dos comprimidos revestidos do CIPRAMIL®

O CIPRAMIL® é um comprimido oval, branco, revestido, sulcado e com a gravação de um "C" e um "N" simetricamente ao sulco.

Características organolépticas

Não tem cheiro ou gosto.

POSOLOGIA

Geralmente, a resposta terapêutica só pode ser avaliada 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.

Tratamento da depressão

Administrar o CIPRAMIL® 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 60 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 60 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 60 mg por dia.

Pacientes idosos (> 65 anos de idade)

Tratamento da depressão

Administrar o CIPRAMIL® na forma de uma dose oral única de 20 mg por dia. Dependendo da resposta individual, 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.

Crianças e adolescentes (<18 anos de idade)

Não usar o CIPRAMIL® para tratar crianças ou adolescentes menores de 18 anos, ao menos que a necessidade clínica seja clara e o paciente seja cuidadosamente monitorado pelo médico quanto ao

aparecimento de sintomas suicidas. Em estudos clínicos realizados com crianças e adolescentes tratados com antidepressivos, comparados com o placebo, foi observado aumento da hostilidade e do comportamento suicida (tentativas de suicídio e pensamentos suicidas).

Função renal reduzida

Não é necessário o 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 (*clearance* de creatinina < 30 ml/min).

Função hepática reduzida

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

Metabolizadores pobres CYP2C19

Para pacientes que são metabolizadores pobres da enzima *CYP2C19*, recomenda-se uma dose inicial de 10 mg durante as duas primeiras semanas de tratamento. A dose poderá ser aumentada até 20 mg/dia, dependendo da resposta individual.

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 a melhora clínica, para a prevenção de possíveis recidivas.

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

A melhora máxima com o CIPRAMIL® no tratamento do transtorno do pânico é geralmente alcançada depois de cerca de 3 meses, e é mantida durante o tratamento continuado.

O início do efeito no tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC) é de 2 a 4 semanas, e há melhora adicional com a continuação do tratamento.

Descontinuação

Ao interromper o tratamento com o CIPRAMIL®, reduzir gradualmente a dose durante um período de uma ou duas semanas, para evitar possíveis sintomas de descontinuação (ver *Advertências*).

Esquecimento da dose

A meia-vida do CIPRAMIL® é de aproximadamente 30 horas, fato que, associado a obtenção da concentração de estado de equilíbrio após o período de 5 meias-vidas, permite que o esquecimento da ingestão da dose diária possa ser contornado com a simples supressão daquela dose. Retomar no dia seguinte ao esquecimento da dose, a prescrição usual. Não dobrar a dose.

ADVERTÊNCIAS

As seguintes advertências e precauções aplicam-se à classe terapêutica dos ISRSs (Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina).

Acatisia

O uso de ISRS e IRSN tem sido associado ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por uma inquietude desagradável ou desconfortável e necessidade de se movimentar associada a incapacidade de ficar sentado ou em pé, parado. Quando ocorre é mais comum nas primeiras semanas de tratamento. Os pacientes que desenvolverem estes sintomas podem piorar dos mesmos com o aumento da dose.

Ansiedade Paradoxal

Alguns pacientes com transtorno do pânico podem apresentar sintomas de ansiedade intensificados no início do tratamento com antidepressivos. Esta reação paradoxal geralmente desaparece dentro de 02 semanas durante o tratamento contínuo. Recomenda-se uma dose inicial baixa para reduzir a probabilidade de um efeito ansiogênico paradoxal (ver *Modo de uso*).

Convulsões

Descontinuar o medicamento em qualquer paciente que apresente convulsões. Evitar o uso dos ISRSs em pacientes com epilepsia instável e monitorar os pacientes com epilepsia controlada, sob orientação médica. Descontinuar o uso dos ISRSs caso haja um aumento da frequência de convulsões.

Diabetes

Em pacientes diabéticos, o tratamento com ISRSs poderá alterar o controle glicêmico, possivelmente devido à melhora dos sintomas depressivos. Pode ser necessário um ajuste na dose de insulina e/ou hipoglicemiantes orais em uso.

Eletroconvulsoterapia (ECT)

A experiência clínica no uso combinado de ISRSs e ECT é limitada, portanto recomenda-se cautela.

Erva de São João

A utilização concomitante de ISRSs e produtos fitoterápicos contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode resultar no aumento da incidência de reações adversas (ver *Interações Medicamentosas*).

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas

O citalopram não afeta a função intelectual nem o desempenho psicomotor. No entanto, conforme ocorrem com outras drogas psicotrópicas, os pacientes devem ser alertados quanto ao risco de uma interferência na sua capacidade de dirigir automóveis e de operar máquinas.

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 com ISRSs concomitantemente com medicamentos conhecidos por afetar a função de plaquetas (p.ex. antipsicóticos atípicos e fenotiazinas, a maioria dos antidepressivos tricíclicos, aspirina e medicamentos antiinflamatórios não esteróides (AINEs), e em pacientes com conhecida tendência a sangramentos.

Hiponatremia

Hiponatremia, provavelmente relacionada a secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), foi relatada como efeito adverso raro com o uso de ISRS. Geralmente se resolve com a descontinuação do tratamento. Deve-se ter cautela com pacientes de risco, como idosos, cirróticos ou em uso concomitante de medicamentos que sabidamente podem causar hiponatremia.

Mania

Utilizar os ISRSs com orientação do médico em pacientes com um histórico de mania/hipomania. Descontinuar os ISRSs em qualquer paciente que entre em fase maníaca.

Sintomas de Descontinuação

Ao interromper o tratamento com o CIPRAMIL® reduzir gradualmente a dose durante um período de uma ou duas semanas para evitar possíveis sintomas de descontinuação (*ver posologia*)

Suicídio

A depressão está associada com um aumento dos pensamentos suicidas, atos de auto-flagelação e suicídio (eventos relacionados ao suicídio). Este risco persiste até que ocorra uma remissão significativa da doença. Como não há uma melhora expressiva nas primeiras semanas de tratamento, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados até que uma melhora significativa ocorra. É observado na prática clínica um aumento do risco de suicídio no início do tratamento, quando há uma pequena melhora parcial.

Outras doenças psiquiátricas para as quais o citalopram é indicado também podem estar associadas a um aumento do risco de suicídio ou eventos a ele relacionados. Estas doenças podem ser co-mórbidas à depressão. As mesmas precauções indicadas nos casos de tratamento dos pacientes com depressão devem ser aplicadas quando são tratados pacientes com outros transtornos psiquiátricos.

Os pacientes com histórias de tentativas de suicídio e/ou com ideação suicida, ambas prévias ao início do tratamento, apresentam um risco maior para tentativas de suicídio e devem ser monitorados cuidadosamente durante o tratamento antidepressivo. O risco de comportamento suicida está aumentado em adultos jovens, abaixo dos 30 anos de idade.

Os pacientes e seus acompanhantes devem ser avisados da necessidade de monitoramento freqüente nesses casos e orientados a procurar ajuda médica imediatamente no caso do surgimento deste tipo de sintoma.

DURANTE O TRATAMENTO, O PACIENTE NÃO DEVE DIRIGIR VEÍCULOS OU OPERAR MÁQUINAS, POIS A SUA HABILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.

Uso durante a Gravidez e a Lactação

Não há dados clínicos disponíveis do citalopram sobre a exposição durante a gravidez.

Nos estudos em animais, observaram-se efeitos embriotóxicos, porém não há ocorrência de aumento na incidência de malformações.

O citalopram é excretado no leite materno. Mulheres em fase de amamentação não devem ser tratadas com citalopram. Em situações onde não for possível retirar o medicamento devido à gravidade do quadro clínico materno, substituir o aleitamento materno pelos leites industrializados específicos para recém nascidos.

O uso do CIPRAMIL® durante o terceiro trimestre de gravidez poderá resultar em distúrbios neurológicos e comportamentais no recém nascido.

Se o CIPRAMIL® for usado durante a gravidez, não interromper abruptamente. A descontinuação deverá ser gradual.

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.

Não usar CIPRAMIL® durante a gravidez, a menos que a necessidade seja clara e seja avaliado cuidadosamente o risco-benefício do uso deste medicamento.

SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA, NÃO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO EM MULHERES GRÁVIDAS. INFORMAR IMEDIATAMENTE SEU MÉDICO OU, CIRURGIÃO-DENTISTA EM CASO DE SUSPEITA DE GRAVIDEZ OU SE INICIAR AMAMENTAÇÃO, DURANTE O USO DESTE MEDICAMENTO.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Para o uso em idosos, crianças e outros grupos de risco, ver Posologia.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

Não administrar o citalopram em combinação com IMAOs. Foram registrados casos de reações graves em pacientes em uso de um ISRS combinado a um inibidor da monoaminoxidase (IMAO), como a tranilcipromina, ou a um IMAO reversível (RIMA), como a moclobemida, e em pacientes que descontinuaram recentemente o tratamento com ISRSs e iniciaram o tratamento com IMAO. Em alguns casos os pacientes desenvolveram a síndrome serotoninérgica. (ver *Reações Adversas*).

Iniciar o uso do citalopram 14 dias após a suspensão do tratamento com um IMAO irreversível e pelo menos um dia após a suspensão do tratamento com uma IMAO reversível (RIMA). Iniciar o tratamento com um IMAO ou RIMA no mínimo 7 dias após a suspensão do tratamento com citalopram.

A administração concomitante com outras drogas de ação serotoninérgica (por ex., tramadol, sumatriptano) pode levar ao aparecimento da síndrome serotoninérgica.

Houve relatos de aumento de reações quando foram administrados ISRS concomitantemente com lítio ou triptofano; como tal, o uso concomitante de ISRSs com essas drogas deve ser feito com orientação do médico.

O uso concomitante de ISRS e produtos fitoterápicos que contenham a Erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode resultar num aumento da incidência de reações adversas (ver *Advertências*).

Acredita-se que os ISRS possam estar associados em alguns casos a uma tendência hemorrágica secundária à inibição da recaptção de serotonina nos trombócitos. Foram notificadas hemorragias cutâneas anormais, tais como equimoses ou púrpura, com o uso de ISRS.

Pacientes em tratamento com ISRS, particularmente nos casos de uso concomitante com drogas conhecidas por afetar a função plaquetária (por ex., antipsicóticos atípicos e fenotiazidas, a maioria dos

antidepressivos tricíclicos, aspirina e drogas anti-inflamatórias não esteróides (AINE), e pacientes com tendências hemorrágicas conhecidas, podem apresentar alterações de coagulação (ver *Advertências*).

Pimozida

A co-administração de uma dose única de 2 mg da pimozida em pacientes tratados com o citalopram racêmico na dose de 40 mg/dia por 11 dias causou um aumento da AUC e da C_{max} da pimozida, apesar destes aumentos não terem sido consistentes durante todo o período do estudo. A co-administração da pimozida ao citalopram resultou em um aumento médio de 10 mseg do intervalo Q_{tc}. Como esta interação foi notada com a co-administração de uma dose baixa de pimozida, recomendamos a contra-indicação do uso associado da pimozida ao citalopram.

Selegilina (inibidor seletivo da MAO B)

É recomendada precaução no uso associado à selegilina. Porém, um estudo de interação farmacocinética/farmacodinâmica com a administração concomitante de citalopram (20 mg/dia) e selegilina (10 mg/dia) (um inibidor seletivo da MAO B) não demonstrou interações clinicamente relevantes. Os pacientes toleraram bem a combinação selegilina-citalopram.

Interações farmacocinéticas

Efeito de medicamentos na farmacocinética do citalopram.

O metabolismo do citalopram é mediado principalmente pela enzima CYP2C19. A enzima CYP3A4 e a CYP2D6 também contribuem, embora em menor escala. A metabolização do principal metabólito do citalopram, o S-desmetilcitalopram (S-DCT) parece ser parcialmente catalisada pela enzima CYP2D6.

A administração concomitante do citalopram com o omeprazol (inibidor da CYP2C19) resulta em um aumento das concentrações plasmáticas de citalopram de aproximadamente 50%.

A administração concomitante de citalopram com a cimetidina (inibidor de enzimas de potência moderada) resultou em um aumento das concentrações plasmáticas de citalopram de aproximadamente 70%.

A administração concomitante de citalopram com inibidores da CYP2C19 (fluoxetina, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) resulta também em aumento da concentração plasmática de citalopram.

Nesses casos, poderá ser necessária a redução da dose do citalopram.

Efeito do citalopram na farmacocinética de outros medicamentos

O citalopram é um inibidor moderado da enzima CYP2D6. Quando co-administrada com medicamentos cuja metabolização seja catalisada por esta enzima, como por exemplo, antiarrítmicos, neurolépticos, etc., pode ser necessário o ajuste da dose.

A administração concomitante com a desipramina (um substrato da CYP2D6) resultou em um aumento dobrado dos níveis plasmáticos de desipramina.

A co-administração de citalopram com metoprolol (um substrato da CYP2D6) resultou em um aumento dobrado dos níveis plasmáticos de metoprolol. A relevância clínica desta interação não é conhecida, mas recomenda-se cautela até que experiências clínicas adicionais estejam disponíveis.

Estudos *in vitro* demonstraram que o citalopram poderá também causar uma leve inibição da CYP2C19.

Estudos de interação farmacocinética com o citalopram racêmico não demonstraram quaisquer interações clinicamente importantes na farmacocinética da carbamazepina (substrato CYP3A4), triazolam (substrato da CYP3A4), teofilina (substrato da CYP1A2), varfarina (substrato da CYP2C9), levomepromazina, lítio e digoxina. No entanto, poderá existir o risco de uma interação farmacodinâmica com a carbamazepina, varfarina e lítio.

Interação do citalopram com o álcool

Nenhuma interação farmacodinâmica ou farmacocinética é esperada entre o citalopram e o álcool. Entretanto, assim como os outros medicamentos que agem no Sistema Nervoso Central, a combinação com álcool não é recomendada.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são mais freqüentes durante a primeira ou segunda semana de tratamento e, geralmente, diminuem de intensidade e freqüência com a continuação do tratamento.

As reações adversas sabidamente relacionadas aos ISRS e que foram reportadas para o citalopram tanto nos estudos clínicos placebo-controlados quanto nos como relatos de eventos espontâneos após a comercialização do medicamento, estão listadas a seguir, por classes de sistemas orgânicos e freqüência.

As freqüências foram retiradas dos estudos clínicos; não são corrigidas pelo placebo. As freqüências foram definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $\leq 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$ e $\leq 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$), muito raro ($\leq 1/10000$), desconhecido (não pode ser estimado com os dados atuais).

	Muito comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ e $\leq 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1000$ e $\leq 1/100$)	Raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$)	Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios sanguíneos e linfáticos					<i>Trombocitopenia</i>
Distúrbios do sistema imunológico				<i>Reação anafilática</i>	
Distúrbios endócrinos					<i>Secreção inadequada do hormônio antidiurético</i>
Distúrbios de Metabolismo e Nutrição		<i>Diminuição do apetite, aumento do apetite</i>			<i>Hiponatremia</i>
Distúrbios Psiquiátricos		<i>Ansiedade, inquietude, sonhos anormais. Diminuição da libido em homens e mulheres; anorgasmia feminina.</i>	<i>Bruxismo, agitação, irritabilidade, ataques de pânico, estado confusional</i>	<i>Agressividade, depersonalização, alucinações, eventos relacionados a ideação suicida (Vide Advertências)</i>	<i>Mania</i>
Distúrbios do sistema nervoso		<i>Insônia, sonolência, tonturas, parestesias, tremores</i>	<i>Alterações do paladar e no sono, síncope</i>	<i>Síndrome serotoninérgica</i>	<i>Discinesia, desordens do movimento, convulsões</i>
Distúrbios de visão			<i>Midríase, distúrbios visuais</i>		
Distúrbios de audição			<i>Tinnitus</i>		
Distúrbios Cardíacos			<i>Taquicardia</i>	<i>Bradycardia</i>	
Distúrbios vasculares					<i>Hipotensão ortostática</i>

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos		<i>Sinusite, bocejo</i>	<i>Epistaxe</i>		
Distúrbios gastrointestinais	<i>Náusea</i>	<i>Diarréia, constipação, vômitos, boca seca</i>	<i>Hemorragia gastrointestinal (inclui hemorragia retal)</i>		
Distúrbios hepatobiliares					<i>Hepatite</i>
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		<i>Aumento da sudorese</i>	<i>Urticária, alopecia, eritema (rash), prurido</i>		<i>Equimoses, angioedemas</i>
Distúrbios ósseos, músculo-esqueléticos e de tecidos conectivos		<i>Artralgias, mialgias</i>			
Distúrbios renais e urinários					<i>Retenção urinária</i>
Distúrbios do sistema reprodutor e mama		<i>Distúrbios da ejaculação e impotência masculina</i>	<i>Mulheres: metrorragia, menorragia</i>		<i>Priapismo, Galactorréia em homens</i>
Distúrbios gerais e problemas no local de administração		<i>Fatiga, pirexia</i>	<i>Edema</i>		
Investigações		<i>Ganho de peso</i>	<i>Perda de peso</i>		<i>Alterações nos testes de função hepática</i>

As seguintes reações adversas a medicamentos também foram reportadas para a classe terapêutica dos ISRS: inquietude psicomotora/acatisia (Vide *Advertências*) e anorexia.

Casos de prolongamento do intervalo QT foram reportados no período após a comercialização do produto, predominantemente em pacientes com doença cardíaca pré-existente. Não foram estabelecidas relações causais.

Sintomas de descontinuação foram observados quando da interrupção do tratamento. É comum que a descontinuação dos ISRS/IRSN (particularmente quando abrupta) cause sintomas de descontinuação. Tonturas, alterações da senso-percepção (inclui parestesias e sensação de choques elétricos), alterações do sono (inclui insônia e sonhos vívidos), agitação ou ansiedade, náusea e/ou vômitos, tremores, confusão, sudorese profusa, cefaléia, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e alterações visuais são as reações mais comumente reportadas.

Geralmente, esses eventos são de intensidade leve a moderada e auto-limitados, porém em alguns pacientes podem ser graves e/ou prolongados. Quando o tratamento com o citalopram não for mais necessário, recomenda-se fazer uma descontinuação gradual, com diminuição progressiva da dose (Vide *Posologia*).

SUPERDOSE

Toxicidade

Dados clínicos relativos à intoxicação com citalopram são limitados e muitos casos envolvem o uso concomitante com outras drogas e/ou álcool. Casos fatais de overdose já foram reportados com o uso do citalopram. Entretanto, a maioria dos casos fatais de overdose envolveram o uso associado com outros medicamentos.

Sintomas

Os seguintes sintomas têm sido reportados em casos de overdose de citalopram: convulsões, taquicardia, sonolência, prolongamento do intervalo QT, coma, vômitos, tremores, hipotensão, parada cardíaca, náusea, síndrome serotoninérgica, agitação, bradicardia, náuseas, bloqueio de ramo, alargamento do complexo QRS, hipertensão e midríase.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Não existe um antídoto específico. Estabelecer e manter a viabilidade das vias aéreas, assegurando uma adequada oxigenação e ventilação. Realizar uma lavagem gástrica após a ingestão oral, assim que possível. Recomenda-se monitorar os sinais cardíacos e vitais, em conjunto com medidas de suporte e sintomáticas gerais.

ARMAZENAGEM

Conservar o CIPRAMIL® em local fresco, em temperatura máxima de 25°C.

Proteger a embalagem da umidade e do calor.

O prazo de validade do CIPRAMIL® é de 36 meses e encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilizar o produto.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS n° 1.0475.0043.002-2

1.0475.0043.003-0

Farm. Resp.: Michele Medeiros Rocha – CRF-RJ 9597

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

Fabricado e embalado por H. Lundbeck A/S - Copenhague - Dinamarca.

Importado e distribuído por Lundbeck Brasil Ltda.

Rua Maxwell, 116 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 04.522.600/0001-70

Indústria Brasileira

Central de Atendimento: 0800-282-4445

Os números de lote, data de fabricação e prazo de validade encontram-se gravados na embalagem externa.