

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Citalopram Genedec 10 mg comprimidos revestidos por película
Citalopram Genedec 20 mg comprimidos revestidos por película
Citalopram Genedec 40 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Citalopram Genedec 10 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém 12.49 mg de bromidrato de citalopram equivalentes a 10 mg de citalopram.

Citalopram Genedec 20 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém 24.99 mg de bromidrato de citalopram equivalentes a 20 mg de citalopram.

Citalopram Genedec 40 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém 49.98 mg de bromidrato de citalopram equivalentes a 40 mg de citalopram.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de Citalopram Genedec 10 mg contém 66,73mg (0,36 mmol) de manitol.

Cada comprimido revestido por película de Citalopram Genedec 20 mg contém 132,55 mg (0,73 mmol) de manitol.

Cada comprimido revestido por película de Citalopram Genedec 40 mg contém 265,1 mg (1,46 mmol) de manitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de episódios depressivos na fase inicial e como manutenção contra potenciais recaídas/ recorrências.

Tratamento da perturbação de pânico com ou sem agorafobia.

4.2 Posologia e modo de administração

Citalopram Genedec deve ser administrado como uma toma oral única, de manhã ou à noite. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos, mas com líquidos.

Adultos

Tratamento da depressão

O citalopram deve ser administrado como uma dose oral única de 20 mg por dia.

Dependendo da resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada até um máximo de 40 mg por dia. Após o início do tratamento, não deverá esperar-se um efeito antidepressivo durante pelo menos duas semanas. O tratamento deverá continuar até que o doente esteja livre de sintomas há 4-6 meses.

Tratamento da perturbação de pânico

É recomendada para a primeira semana de tratamento uma dose oral única de 10 mg, antes de se aumentar a dose para 20 mg por dia. Dependendo da resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada até um máximo de 40 mg por dia.

Poderá demorar até 3 meses para que se desenvolva uma resposta terapêutica completa. Poderá ser necessário continuar o tratamento durante vários meses. A documentação proveniente de estudos de eficácia clínica com durações superiores a 6 meses é insuficiente.

Doentes idosos (>65 anos):

Para doentes idosos, a dose deve ser reduzida para metade da dose recomendada, ou seja, entre 10-20 mg por dia. A dose máxima recomendada para os idosos é de 20 mg por dia.

Utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade:

O citalopram não deverá ser utilizado em crianças ou em adolescentes com idades inferiores a 18 anos (ver secção 4.4).

Função renal reduzida:

Não é necessário ajuste posológico se o doente tiver insuficiência renal ligeira a moderada.

É recomendada precaução em doentes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 ml/min., ver secção 5.2).

Função hepática reduzida:

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, é recomendada para as duas primeiras semanas de tratamento uma dose inicial de 10 mg por dia. Dependendo da resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada até um máximo de 20 mg por dia. Recomendam-se precauções especiais na titulação da dose em doentes com função hepática gravemente comprometida (ver secção 5.2).

Maus metabolizadores relativamente à CYP2C19

É recomendada uma dose inicial de 10 mg por dia durante as primeiras duas semanas de tratamento para doentes conhecidos por serem fracos metabolizadores através da CYP2C19. Dependendo da resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada até um máximo de 20 mg/dia (ver secção 5.2).

Sintomas de abstinência observados com a suspensão:

A interrupção abrupta deverá ser evitada. Quando se interrompe o tratamento com citalopram a dose deverá ser gradualmente reduzida ao longo de um período de pelo menos duas semanas, de modo a reduzir o risco de reações de abstinência (ver secção 4.4 e secção 4.8). Se ocorrerem sintomas intoleráveis após uma diminuição da dose ou com uma interrupção do tratamento, então pode considerar-se o reinício da dose anteriormente prescrita.

Subsequentemente, o médico poderá continuar a diminuir a dose, mas a uma velocidade mais gradual.

Para os diferentes regimes posológicos deverão ser prescritas dosagens adequadas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1)

IMAOs (inibidores da monoaminoxidase)

Alguns casos apresentaram características semelhantes à síndrome da serotonina

O citalopram não deverá ser administrado a doentes que estão a receber Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO), incluindo selegilina em doses diárias superiores a 10 mg/dia.

O citalopram não deverá ser administrado durante catorze dias após a suspensão de um IMAO irreversível ou durante o período especificado após suspensão de um IMAO reversível (Inibidor Reversível da Monoaminoxidase do tipo A, IRMA) conforme referido no texto de prescrição do IRMA. Os IMAO não deverão ser introduzidos durante os sete dias após a suspensão do citalopram (ver secção 4.5).

Citalopram é contraindicado em combinação com linezolida a não ser que existam serviços para a observação e monitorização da pressão arterial (ver secção 4.5)

O citalopram está contraindicado em doentes com prolongamento do intervalo QT conhecido ou síndrome do QT longo congénito.

O citalopram está contraindicado com a toma concomitante com outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT (Ver secção 4.5)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O citalopram deverá ser prescrito na menor quantidade eficaz, de modo a minimizar o risco de sobredosagem.

Tratamento de doentes idosos e doentes com insuficiência renal e função hepática reduzida, ver secção 4.2.

As seguintes advertências e precauções especiais aplicam-se à classe terapêutica dos ISRS (Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina)

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

O citalopram não deverá ser utilizado no tratamento de crianças ou de adolescentes com idades inferiores a 18 anos. Em ensaios clínicos em crianças e adolescentes tratados com antidepressivos foram observados mais frequentemente comportamentos relacionados com o suicídio (tentativas de suicídio e pensamentos suicidas), e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e fúria) em comparação com os que foram tratados com placebo. Se, apesar disso, com base na necessidade clínica, for tomada a decisão de efetuar tratamento, o doente deverá ser cuidadosamente monitorizado relativamente ao surgimento de sintomas suicidas. Além disso, não existem dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes relativos ao crescimento, à maturação e ao desenvolvimento cognitivo e comportamental.

Ansiedade paradoxal

Alguns doentes com perturbação de pânico experimentam sintomas aumentados de ansiedade no início do tratamento com antidepressivos. Esta reação paradoxal normalmente desaparece

em 2 semanas durante o tratamento continuado. É aconselhada uma dose inicial baixa para reduzir a probabilidade de um efeito ansiogénico (ver secção 4.2).

Convulsões

As convulsões são um risco potencial da terapêutica com antidepressivos. O citalopram deverá ser suspenso em qualquer doente que desenvolva convulsões. Os ISRS deverão ser evitados em doentes com epilepsia instável e a utilização em doentes com epilepsia controlada deverá ser cuidadosamente monitorizada. Os ISRS deverão ser suspensos se ocorrer um aumento da frequência de convulsões.

Mania

Os ISRS deverão ser utilizados com precaução em doentes com uma história de doença maníaco-depressiva. Pode ocorrer uma alteração para a fase maníaca. Os ISRSs deverão ser suspensos em qualquer doente que entre numa fase maníaca.

Diabetes

Em doentes com diabetes, o tratamento com um ISRS poderá alterar o controlo glicémico. A dose de insulina e/ou antidiabéticos orais poderá necessitar de ser ajustada.

Suicídio/pensamentos suicidas

A depressão está associada a um risco aumentado de pensamentos suicidas, autoagressão e suicídio (pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio). Este risco persiste até ocorrer remissão significativa dos sintomas. Dado que pode não ocorrer melhoria durante as semanas iniciais de tratamento ou durante mais tempo, os doentes deverão ser alvo de uma monitorização mais rigorosa até que essa melhoria ocorra. De acordo com a prática clínica geral, o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais de recuperação.

Outras perturbações psiquiátricas para as quais o citalopram é prescrito podem estar também associadas com um risco aumentado de pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio. Além disso, estas perturbações podem ser comórbidas com o distúrbio depressivo major. As mesmas precauções que se observam quando se tratam doentes com distúrbio depressivo major deverão portanto ser observadas quando se tratam doentes com outras perturbações psiquiátricas.

Os doentes com uma história de pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio, que apresentem um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento sabe-se que têm um risco maior de pensamentos suicidas ou de tentativas de suicídio, devendo ser alvo de uma monitorização cuidadosa durante o tratamento. Uma meta-análise de ensaios clínicos controlados com placebo de medicamentos antidepressivos em doentes adultos com distúrbios psiquiátricos revelaram um risco aumentado de comportamentos suicidas com antidepressivos quando comparados com placebo em doentes com menos de 25 anos de idade.

A terapêutica deve ser acompanhada por uma vigilância rigorosa dos doentes e em particular dos que se encontram em maior risco, especialmente no início do tratamento e após alterações de dosagem.

Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) deverão ser alertados sobre a necessidade de monitorizar qualquer agravamento clínico, comportamento ou ideação suicida e alterações de comportamento invulgares e a procurar imediatamente assistência médica se estes sintomas ocorrerem.

Acatisia/agitação psicomotora

A utilização de ISRS/IRSN foi associada com o desenvolvimento de acatisia, caracterizada por uma agitação e uma necessidade de se mover subjetivamente desagradável ou perturbadora e frequentemente acompanhada por uma incapacidade de ficar parado, tanto sentado como em pé. A ocorrência deste sintoma é mais frequente nas primeiras semanas de tratamento. Em doentes que desenvolvem estes sintomas, o aumento da dose pode ser prejudicial.

Hiponatremia

A hiponatremia, provavelmente devida a secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH), foi notificada raramente com a utilização de ISRS e geralmente resolve-se com a suspensão da terapêutica. Deverá ser tomada precaução em doentes em risco, tais como idosos, doentes cirróticos ou doentes tratados concomitantemente com medicação conhecida por provocar hiponatremia. As doentes idosas parecem ter um risco particularmente elevado.

Hemorragia

Houve notificações de tempo de hemorragia prolongado e/ou anomalias hemorrágicas, como equimoses, hemorragias ginecológicas, hemorragias gastrointestinais e outras hemorragias cutâneas ou mucosas, durante o tratamento com alguns ISRS (ver secção 4.8). É aconselhada precaução em doentes que estão a tomar ISRS, particularmente na utilização concomitante com substâncias ativas conhecidas por afetar a função plaquetária, ou outras substâncias ativas que possam aumentar o risco de hemorragia, bem como em doentes com uma história de distúrbios hemorrágicos (ver secção 4.5).

Síndrome da serotonina

É aconselhável precaução se o citalopram for utilizado concomitantemente com medicamentos com efeitos serotoninérgicos, como o sumatriptano ou outros triptanos, linezolida, tramadol e triptofano.

Em casos raros, a síndrome da serotonina foi notificada em doentes que estavam a utilizar concomitantemente ISRS com medicamentos serotoninérgicos. Uma combinação de sintomas, como agitação, tremor, mioclonia e hipertermia, poderá indicar o desenvolvimento desta patologia. O tratamento com citalopram deverá ser imediatamente suspenso e iniciado tratamento sintomático.

Hipericão

A utilização concomitante de ISRS e medicamentos à base de plantas que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*) poderá resultar numa incidência aumentada de reações adversas. Portanto, citalopram e preparações com hipericão não devem ser tomadas concomitantemente (ver secção 4.5).

Terapia electroconvulsiva (TEC)

Há pouca experiência clínica com a administração simultânea de citalopram e terapia electroconvulsiva, portanto é aconselhável precaução.

Psicose

O tratamento de doentes psicóticos com episódios depressivos pode aumentar os sintomas psicóticos.

Insuficiência renal

A utilização de citalopram em doentes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 ml/min.) não é recomendada, pois não está disponível nenhuma informação sobre a utilização nestes doentes. (ver Secção 4.2).

Insuficiência hepática

Em casos de insuficiência hepática é recomendada uma redução da dose (ver secção 4.2) e a função hepática tem de ser alvo de uma monitorização apertada.

Ajuste da dose

No início do tratamento, podem ocorrer insónias e agitação. Poderá ser útil um ajuste da dose.

Prolongamento do intervalo QT

O citalopram demonstrou causar prolongamento do intervalo QT dependente da dose. Foram notificados, na fase pós-comercialização, casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular, incluindo torsades de pointes, maioritariamente em doentes do sexo feminino, doentes com hipocaliemia ou doentes com prolongamento pré-existente do intervalo QT ou outras doenças cardíacas (ver secções 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 e 5.1)

Recomenda-se particular precaução no caso de doentes com bradicardia significativa, enfarte agudo do miocárdio recente ou insuficiência cardíaca descompensada. Distúrbios eletrolíticos como hipocaliemia e hipomagnesiemia aumentam o risco de arritmias malignas e devem ser corrigidos antes do início do tratamento com citalopram.

Deve ser ponderada a realização de um ECG antes de se iniciar o tratamento com citalopram em doentes com doença cardíaca estável. Se ocorrer algum sinal de arritmia cardíaca durante o tratamento, este deve ser suspenso e deve ser realizado um ECG.

Sintomas de abstinência observados na suspensão

Os sintomas de abstinência quando o tratamento é suspenso são frequentes, particularmente se a interrupção for abrupta (ver secção 4.8). Num ensaio clínico de prevenção de recorrência com citalopram, os acontecimentos adversos observados após a suspensão do tratamento ativo ocorreram em 40% dos doentes versus 20% em doentes que continuaram o tratamento com citalopram.

O risco de sintomas de abstinência pode depender de vários fatores, incluindo a duração e a dose da terapêutica e a velocidade de redução da dose. Foram notificadas tonturas, alterações sensoriais (incluindo parestesia e sensações de choque elétrico), perturbações do sono (incluindo insónias e sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vómitos, tremor, confusão, sudação, cefaleia, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e perturbações visuais após a suspensão de ISRS/IRSN. Geralmente estes sintomas são ligeiros a moderados; contudo, nalguns doentes podem ser de intensidade grave. Habitualmente ocorrem nos primeiros dias após a suspensão do tratamento, mas ocorreram notificações muito raras desses sintomas em doentes que inadvertidamente se esqueceram de uma dose. Geralmente estes sintomas são auto limitados e normalmente resolvem-se em 2 semanas, embora em alguns indivíduos possam ser prolongados (2-3 meses ou mais). É portanto aconselhável que, quando se interromper o tratamento, a dose do citalopram seja gradualmente reduzida ao longo de um período de várias semanas ou meses, de acordo com as necessidades do doente (ver "sintomas de abstinência observados com a suspensão", Secção 4.2).

Glaucoma de Ângulo-Fechado

Os ISRS, incluindo o citalopram podem ter efeito sobre o tamanho da pupila, resultando em midríase. Este efeito midriático tem o potencial para estreitar o ângulo ocular resultando em pressão intraocular e glaucoma de ângulo fechado, especialmente em doentes com predisposição. O citalopram deve, assim, ser usado com precaução em doentes com glaucoma de ângulo fechado ou antecedentes de glaucoma.

Disfunção sexual

Os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN)/inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) podem causar sintomas de disfunção sexual (ver secção 4.8). Foram notificados casos de disfunção sexual prolongada cujos sintomas persistiram apesar da descontinuação dos IRSN/ISRS.

Excipientes

Citalopram Genedec contém manitol. Pode ter efeito laxante ligeiro.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Associações contraindicadas

Inibidores da MAO

A utilização simultânea de citalopram e inibidores da MAO pode resultar em efeitos indesejáveis graves, incluindo a síndrome da serotonina (ver secção 4.3).

Foram notificados casos de reações graves e por vezes fatais em doentes que receberam um ISRS em associação com um inibidor da monoaminoxidase (IMAO), incluindo o IMAO seletivo selegilina e os IMAO reversíveis linezolida e moclobemida e em doentes que tinham interrompido um ISRS há pouco tempo e nos quais foi iniciado um IMAO. Ao nível farmacodinâmico, foram notificados casos de síndrome da serotonina com citalopram e moclobemida.

Alguns casos apresentaram-se com características semelhantes à síndrome da serotonina. Os sintomas de síndrome da serotonina são hipertermia, tremor, diaforese, rigidez, mioclonia, instabilidade autonómica com possibilidade de flutuações rápidas das funções vitais, confusão, irritabilidade e agitação. Se progredir sem intervenção esta patologia pode ser fatal devido a rabdomiólise, hipertermia central com insuficiência aguda multi órgãos, delírio e coma.

Prolongamento do intervalo QT

Não foram efetuados estudos de interação farmacocinéticos ou farmacodinâmicos entre o citalopram e outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, mas não pode ser excluído um efeito aditivo. Deste modo, a administração concomitante de citalopram e medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, como anti-arrítmicos das classes IA e III, antipsicóticos (p.ex. derivados das fenotiazinas, pimozida, haloperidol), antidepressivos tricíclicos, alguns agentes antimicrobianos (p.ex. esparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina, antimaláricos particularmente a halofantrina), alguns anti-histamínicos (astemizol, mizolastina), entre outros, está contraindicada.

Pimozida

Em doentes tratados com citalopram racémico numa dose de 40 mg diários ao longo de um período de 11 dias, a administração concomitante de uma dose única de 2 mg de pimozida provocou um aumento da AUC e da C_{máx} da pimozida, mas não universalmente ao longo do estudo. A administração concomitante de pimozida e citalopram resultou num prolongamento médio do intervalo QTc de aproximadamente 10 mseg. Devido à interação observada mesmo para uma dose muito baixa de pimozida, a administração concomitante de citalopram e pimozida é contraindicada (ver secção 4.3).

Combinações que requerem precauções de utilização

Buspirona

Ao nível farmacodinâmico foram notificados casos de síndrome serotoninérgica com citalopram e buspirona.

Selegilina (inibidor seletivo da MAO-B)

Um estudo de interação farmacocinético/ farmacodinâmico com administração concomitante de citalopram (20 mg por dia) e selegilina (10 mg por dia) (um inibidor seletivo da MAO-B), não demonstrou interações clinicamente relevantes. O uso concomitante do citalopram e selegilina (em doses acima de 10 mg por dia) está contraindicado (ver secção 4.3).

Medicamentos serotoninérgicos

Lítio e triptofano: Não foram encontradas interações farmacocinéticas em estudos clínicos nos quais o citalopram foi administrado concomitantemente com lítio. No entanto, há notificações de efeitos aumentados quando os ISRSs foram administrados com lítio ou triptofano e, portanto, a utilização concomitante do citalopram com estes medicamentos deve ser realizada com precaução. A rotina de monitorização dos níveis de lítio deve ser continuada, como habitual.

A administração concomitante com medicamentos serotoninérgicos (incluindo sumatriptano ou outros triptanos, tramadol e linezolida), pode levar a uma incidência de efeitos associados à 5-HT. Até que estejam disponíveis mais informações, a utilização simultânea de citalopram e agonistas 5-HT, como o sumatriptano e outros triptanos, não é recomendada (ver secção 4.4).

Hipericão

Podem ocorrer interações dinâmicas entre SSRIs e hipericão. (*Hypericum perforatum*), resultando num aumento dos efeitos indesejáveis (ver secção 4.4). Não foram investigadas interações farmacocinéticas.

Hemorragias

É necessária precaução em doentes que estão a ser tratados simultaneamente com anticoagulantes (como a varfarina), medicamentos que afetam a função dos trombócitos, como medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), ácido acetilsalicílico, dipiridamol e ticlopidina ou outros medicamentos (p. ex. antipsicóticos atípicos) que podem aumentar o risco de hemorragia (ver secção 4.4).

TEC (terapia electroconvulsiva)

Não existem estudos clínicos que estabeleçam os riscos ou benefícios do uso combinado da terapia eletroconvulsiva (TEC) e citalopram (ver secção 4.4).

Álcool

Não foram demonstradas interações farmacodinâmicas nem farmacocinéticas entre o citalopram e o álcool. Contudo, a associação de citalopram e álcool não é aconselhável.

Medicamentos indutores da hipocalcemia/hipomagnesemia

Recomenda-se precaução na utilização concomitante de medicamentos indutores de hipocalcemia/hipomagnesemia dado que estas condições aumentam o risco de arritmias malignas (ver secção 4.4).

Medicamentos que reduzem o limiar convulsivo

Os ISRS podem reduzir o limiar convulsivo. É aconselhada precaução quando se utilizam concomitantemente outros medicamentos capazes de reduzirem o limiar convulsivo (p. ex. antidepressivos [ISRS], neurolépticos [butirofenos tioxantenos e butirofenonas], mefloquina, bupropiona e tramadol).

Interações farmacocinéticas

A biotransformação do citalopram para desmetilcitalopram é mediada pelas isoenzimas do sistema citocromo P450 CYP2C19 (aproximadamente 38%), CYP3A4 (aproximadamente 31%) e CYP2D6 (aproximadamente 31%). O facto do citalopram ser metabolizado por mais de um CYP significa que a inibição da sua biotransformação é menos provável, uma vez que a inibição de uma enzima pode ser compensada por outra. Consequentemente, a administração concomitante de citalopram com outros medicamentos na prática clínica tem uma probabilidade muito baixa de originar interações farmacocinéticas medicamentosas.

Influência com outros medicamentos na farmacocinética do citalopram

Cimetidina

A cimetidina (um potente inibidor do CYP2D6, 3A4 e 1A2) causou um aumento moderado nos níveis do citalopram no estado estacionário. Recomenda-se precaução na administração de citalopram em combinação com cimetidina. Pode ser necessário um ajuste da dose.

Omeprazol e outros inibidores do CYP2C19

A administração concomitante de escitalopram (o enantiómero ativo do citalopram) com 30 mg de omeprazol uma vez por dia (um inibidor da CYP2C19) resultou num aumento moderado (aproximadamente 50%) das concentrações plasmáticas de escitalopram.

Assim, deverá ser tomada precaução quando utilizado concomitantemente com inibidores da CYP2C19 (p. ex. omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina). Poderá ser necessária uma redução da dose de citalopram com base na monitorização dos efeitos indesejáveis durante o tratamento concomitante.

Influência do citalopram na farmacocinética de outros medicamentos

O citalopram e o desmetilcitalopram são inibidores negligenciáveis do CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4, e apenas inibidores fracos do CYP1A2, CYP2D6 e CYP2C19, em comparação com outros ISRSs estabelecidos como inibidores significativos.

Assim, não foi observada nenhuma alteração ou apenas foram observadas alterações muito pequenas sem importância clínica quando o citalopram foi administrado com substratos do CYP1A2 (clozapina e teofilina), CYP2C9 (varfarina), CYP2C19 (imipramina e mefenitoina), CYP2D6 (esparteina, imipramina, amitriptilina, a risperidona) e CYP3A4 (varfarina, carbamazepina (e o seu metabólito epóxido da carbamazepina) e triazolam).

Metoprolol

O escitalopram (o enantiómero ativo do citalopram) é um inibidor da enzima CYP2D6. É recomendada precaução quando o escitalopram é administrado concomitante com medicamentos que são metabolizados principalmente por esta enzima, e que têm um índice terapêutico estreito, p. ex. flecainida, propafenona e metoprolol (quando utilizado na insuficiência cardíaca), ou alguns medicamentos que atuam a nível do SNC e que são metabolizados principalmente pela CYP2D6, p. ex. antidepressivos como desipramina, clomipramina e nortriptilina ou antipsicóticos como risperidona, tioridazina e haloperidol. Pode ser necessário um ajuste posológico. A administração concomitante com metoprolol resultou num aumento para o dobro dos níveis plasmáticos de metoprolol, mas não houve aumento estatisticamente significativo o efeito do metoprolol sobre a pressão arterial e ritmo cardíaco.

Lítio e triptofano

Não há nenhuma interação farmacocinética entre o lítio e o citalopram. Contudo, houve relatos de efeitos serotoninérgicos aumentados quando os ISRS foram administrados em associação com lítio ou triptofano. É aconselhada precaução durante a utilização simultânea de citalopram com estas substâncias ativas. A monitorização habitual dos níveis de lítio deverá ser continuada como habitualmente.

Imipramina e desipramina

Num estudo farmacocinético não foram demonstrados efeitos nos níveis quer de citalopram, quer de imipramina, embora o nível de desipramina, o principal metabolito da imipramina, fosse aumentado. Quando a desipramina é associada com citalopram, foi observado um aumento da concentração plasmática de desipramina. Poderá ser necessária uma redução da dose de desipramina.

Levomepromazina, digoxina

Não foi observada nenhuma interação farmacocinética entre o citalopram e levomepromazina, ou digoxina (o que indica que o citalopram não induz nem inibe a glicoproteína P).

Alimentos

Não foi descrito que a absorção e outras propriedades farmacocinéticas do citalopram sejam afetadas pelos alimentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

Dados em animais demonstraram que o citalopram pode afetar a qualidade do esperma (ver secção 5.3). As notificações de casos em humanos com alguns ISRSs têm mostrado que o efeito sobre a qualidade do esperma é reversível. Não foi observado até agora qualquer impacto sobre a fertilidade humana.

Gravidez:

A grande quantidade de dados sobre mulheres grávidas (mais de 2500 resultados expostos) não indicou malformações do feto/toxicidade neonatal. Citalopram pode ser usado durante a gravidez se clinicamente necessário, tendo em consideração os aspetos mencionados abaixo.

Foram descritos casos de sintomas de abstinência em recém-nascidos após a utilização de ISRS no final da gravidez. Os bebês recém-nascidos deverão ser observados caso a utilização materna de citalopram continue até às fases finais da gravidez, particularmente no terceiro trimestre. Deverá ser evitada a suspensão abrupta durante a gravidez.

Poderão ocorrer os seguintes sintomas nos bebês recém-nascidos após utilização materna de ISRS /IRSN nas fases avançadas da gravidez: dificuldades respiratórias, cianose, apneia, convulsões, instabilidade da temperatura, dificuldade na alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, agitação, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldade em adormecer. Estes sintomas poderão ser devidos aos efeitos serotoninérgicos ou a sintomas de abstinência. Na maioria dos casos as complicações iniciam-se imediatamente ou pouco tempo (<24 horas) após o parto.

Os dados epidemiológicos sugeriram que a utilização de ISRS durante a gravidez, especialmente no final da gravidez, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPP). O risco observado foi de cerca de 5 casos por 1000 gestações. Na população geral ocorrem 1-2 casos de HPP por 1000 gestações.

Amamentação:

O citalopram é excretado no leite em pequenas quantidades. Estima-se que o lactente receberá cerca de 5% da dose diária materna relacionada com o peso (em mg/kg). Não foram observadas ou apenas foram observadas reações de menor importância em lactentes. No entanto, a informação existente é insuficiente para a avaliação do risco para a criança. Recomenda-se precaução. As vantagens da amamentação deverão ser superiores aos potenciais efeitos indesejáveis para a criança.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O citalopram possui uma influência pequena ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Os medicamentos psicoativos podem reduzir a capacidade de tomar decisões e reagir a emergências.

Os doentes deverão ser informados sobre estes efeitos e alertados de que a sua capacidade de conduzir um automóvel ou operar maquinaria poderá ficar afetada.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas observadas com o citalopram são em geral ligeiras e transitórias. São mais relevantes durante as primeiras semanas de tratamento e normalmente atenuam-se à medida que o estado depressivo melhora.

Para as seguintes reações foi descoberta uma dose-resposta: aumento da sudorese, boca seca, insónia, sonolência, diarreia, náuseas e fadiga.

A tabela seguinte mostra a percentagem de reações adversas associadas a SSRI e/ou citalopram observadas tanto em $\geq 1\%$ dos doentes em ensaios duplamente-cegos controlados por placebo como no período pós-comercialização. As frequências são definidas de acordo com convenção de frequência MedDRA como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), muito raros ($\leq 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência	Efeitos indesejáveis
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequência desconhecida	Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Frequência desconhecida	Hipersensibilidade Reação anafilática
Doenças Endócrinas	Frequência desconhecida	Secreção inapropriada de HAD
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Diminuição do apetite, diminuição do peso, anorexia
	Pouco frequentes	Aumento do apetite, aumento de peso
	Raros	Hiponatremia
	Frequência desconhecida	Hipocalcemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Agitação, libido diminuída, ansiedade, nervosismo, estado de confusão, perturbações de sono, perturbação da atenção, alterações do orgasmo (mulher), sonhos anormais, apatia
	Pouco frequentes	Agressão, despersonalização, alucinações, mania, euforia, aumento da libido
	Frequência desconhecida	Ideação suicida, comportamento suicida, ataques de pânico, bruxismo, inquietação
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Sonolência, insónia, cefaleia
	Frequentes	Parestesia, enxaquecas, amnésia, tremores, tonturas, perturbações da atenção
	Pouco frequentes	Síncope
	Raros	Convulsão de grande mal, discinesia, alteração do paladar
	Frequência desconhecida	Perturbações do movimento, convulsões, perturbação extrapiramidal, acatisia, síndrome serotoninérgica
Afeções oculares	Muito frequentes	Acomodação anormal
	Pouco frequentes	Midríase
	Frequência desconhecida	Perturbações visuais
Afeções do ouvido e do	Frequentes	Acufenos

labirinto		
Cardiopatias	Muito frequentes	Palpitações
	Pouco frequentes	Taquicardia, bradicardia
	Frequência desconhecida	Prolongamento do intervalo QT1, arritmia supraventricular e ventricular, incluindo torsade de pointes
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão
	Raros	Hemorragias
	Frequência desconhecida	Hipotensão ortostática
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Bocejo, rinite, sinusite
	Pouco frequentes	Tosse
	Frequência desconhecida	Epistaxe
	Muito frequentes	Boca seca, náuseas
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Xerostomia, náusea
	Frequentes	Vômitos, dispepsia, dor abdominal, flatulência, salivação aumentada, anormalias do paladar, diarreia, obstipação
	Frequência desconhecida	Hemorragia gastrointestinal (incluindo hemorragia retal)
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Valores aumentados das enzimas hepáticas
	Raros	Hepatite
	Frequência desconhecida	Teste da função hepática anormal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Sudação aumentada
	Frequentes	Prurido
	Pouco frequentes	Urticária, alopecia, púrpura, reações de fotossensibilidade, erupção cutânea
	Frequência desconhecida	Equimoses, Angioedema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Mialgia, artralgia
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Perturbação na micção, poliúria
	Pouco frequentes	Retenção urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Impotência, perturbação da ejaculação, falha na ejaculação Feminina: Dismenorreia
	Pouco frequentes	Feminina: Menorragia
	Frequência desconhecida	Feminina: Metrorragia Masculina: priapismo, galactorreia

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Astenia
	Frequentes	Fadiga
	Pouco frequentes	Edema, mal-estar geral
	Raros	Pirexia

Número de pacientes: Citalopram/placebo = 1346/545

1Foram notificados casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular, incluindo torsades de pointes, maioritariamente em doentes do sexo feminino, doentes com hipocaliemia ou doentes com prolongamento pré-existente do intervalo QT ou outras doenças cardíacas (ver secções 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 e 5.1)

2Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida durante a terapia com citalopram ou logo após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

Sintomas de abstinência observados com a suspensão:

A suspensão de ISRS /IRSN (particularmente quando abrupta) conduz frequentemente a sintomas de abstinência. Foram notificadas tonturas, alterações sensoriais (incluindo parestesia e sensações de choque elétrico), perturbações do sono (incluindo insónias e sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vômitos, tremor, confusão, sudorese, cefaleia, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e perturbações visuais. Geralmente estes acontecimentos são ligeiros a moderados e são autolimitados; contudo, nalguns doentes podem ser graves e/ou prolongados. É portanto aconselhável que, quando o tratamento com citalopram já não for necessário, seja efetuada uma suspensão gradual através da redução gradual da dose (ver secção 4.2 e secção 4.4).

Efeitos de classe

Os estudos epidemiológicos, conduzidos principalmente em doentes com 50 anos de idade e mais velhos, mostram um aumento do risco de fraturas ósseas em doentes a tomar ISRS e ADT. O mecanismo que leva a esse risco é desconhecido.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Toxicidade

Os dados clínicos abrangentes para a sobredosagem com citalopram são limitados e muitos casos envolvem sobredosagem concomitante de outros medicamentos/álcool. Foram

notificados casos fatais de sobredosagem apenas com citalopram, no entanto, a maioria dos casos fatais envolveram sobredosagem de medicamentos concomitantes.

Sintomas

Os seguintes sintomas foram observados nos casos notificados de sobredosagem com citalopram: convulsões, taquicardia, sonolência, prolongamento do intervalo QT, coma, vômitos, tremores, hipotensão, síncope, paragem cardíaca, náuseas, síndrome da serotonina, agitação, bradicardia, tonturas, bloqueio de ramo, complexos QRS largos, hipertensão, midríase, torsade de pointes, estupor, sudorese, alteração do estado mental, cianose, hiperventilação, hiperatividade neuromuscular, hiperpirexia e arritmias atriais e ventriculares.

Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico conhecido para citalopram. O tratamento deverá ser sintomático e de suporte. Deverá ser considerada a administração de carvão ativado, de um laxante osmótico (como o sulfato de sódio) e a lavagem gástrica. Se houver perda de consciência, o doente deve ser entubado. Devem ser monitorizados o ECG e sinais vitais.

É aconselhável efetuar-se um ECG em caso de sobredosagem em doentes com insuficiência cardíaca congestiva e/ou bradiarritmias, em doentes a fazer tratamento concomitante com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, ou em doentes com metabolismo alterado, como por exemplo em caso de disfunção hepática.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.3. – Sistema Nervoso Central. Psicofármacos. Antidepressores.

Código ATC: N06AB04

O citalopram é um antidepressivo com ação inibitória forte e seletiva sobre a recaptção de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

Mecanismos de ação e efeitos farmacodinâmicos

Não ocorre tolerância ao efeito inibitório do citalopram na recaptção de 5-HT durante o tratamento de longa duração. O efeito antidepressivo está provavelmente associado com a inibição específica da recaptção de serotonina nos neurónios cerebrais.

O citalopram não possui praticamente nenhum efeito na recaptção neuronal de noradrenalina, dopamina e ácido gama-aminobutírico. O citalopram não apresenta, ou apresenta apenas muito pouca, afinidade para recetores colinérgicos, histaminérgicos e uma variedade de recetores adrenérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos.

O citalopram é um derivado bicíclico do isobenzofurano, que não está quimicamente relacionado com os antidepressivos tricíclicos nem tetracíclicos, nem com outros antidepressivos disponíveis. Os principais metabolitos do citalopram também são inibidores seletivos da recaptção de serotonina, embora em menor grau. Não foi referido que os metabolitos contribuam para o efeito antidepressivo global.

Os resultados de um estudo controlado por placebo, com dupla ocultação, levado a cabo em indivíduos saudáveis, evidenciaram uma alteração do intervalo QTc de base (correção de

Fredericia) de 7,5 mseg (90% IC 5,9-9,1 mseg) com uma dose diária de 20 mg e de 16,7 mseg (90% IC 15,0-18,4 mseg) com a dose diária de 60 mg (ver secções 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais da substância ativa

Absorção:

O citalopram é rapidamente absorvido após administração oral: a concentração plasmática máxima é atingida em média após 4 (1-7) horas. A absorção é independente da ingestão de alimentos. A biodisponibilidade oral é aproximadamente de 80%.

Distribuição:

O volume aparente de distribuição é de 12-17 l/kg. A ligação às proteínas plasmáticas do citalopram e dos seus metabolitos é inferior a 80%.

Biotransformação

O citalopram é metabolizado em desmetilcitalopram, didesmetilcitalopram, citalopram-N-óxido e no derivado desaminado do ácido propiónico. O derivado do ácido propiónico é farmacologicamente inativo.

Os desmetilcitalopram, didesmetilcitalopram e citalopram-N-óxido são inibidores seletivos da recaptação da serotonina, embora menos potentes que o composto original.

A principal enzima metabolizadora é a CYP2C19. É possível alguma contribuição das CYP3A4 e CYP2D6.

Eliminação:

A semivida plasmática é aproximadamente de 36 horas (28-42 horas). Após administração sistemática, a depuração plasmática é aproximadamente 0,3-0,4 l/min. e após administração oral a depuração plasmática é aproximadamente 0,4 l/min. O citalopram é eliminado principalmente através do fígado (85%), mas também parcialmente (15%) pelos rins. Da quantidade de citalopram administrada, 12-23% é eliminada inalterada na urina. A depuração hepática é aproximadamente 0,3 l/min. e a depuração renal é 0,05-0,08 l/min.

As concentrações de estado estacionário são atingidas após 1-2 semanas. Foi demonstrada a existência de uma relação linear entre o nível plasmático de estado estacionário e a dose administrada. Para uma dose de 40 mg por dia, é atingida uma concentração plasmática média de aproximadamente 300 nmol/l. Não existe uma relação clara entre os níveis plasmáticos de citalopram e a resposta terapêutica ou os efeitos indesejáveis.

Características relacionadas com os doentes

Idosos (>65 anos)

Verificaram-se valores mais elevados da semivida plasmática e uma menor depuração em doentes idosos devido a um metabolismo reduzido. A exposição sistémica do escitalopram é aproximadamente 50% mais elevada em idosos em comparação com voluntários saudáveis jovens (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

A eliminação do citalopram ocorre mais lentamente em doentes com função hepática reduzida. A semivida plasmática do citalopram e as concentrações plasmáticas em estado estacionário são aproximadamente o dobro em comparação com doentes com função hepática normal.

Compromisso renal

O citalopram é eliminado mais lentamente em doentes com redução ligeira a moderada da função renal, sem qualquer impacto importante na farmacocinética do citalopram. Atualmente não está disponível informação para o tratamento de doentes com função renal gravemente reduzida (depuração de creatinina <30 ml/min) (ver secção 4.2).

Polimorfismo

Foi observado que os maus metabolizadores relativamente à CYP2C19 têm concentrações plasmáticas de escitalopram que são o dobro em comparação com os metabolizadores extensivos. Não foram observadas alterações relevantes na exposição em maus metabolizadores relativamente à CYP2D6 (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em animais de laboratório não foram detetados indícios de um risco especial para seres humanos, com base em estudos convencionais de segurança farmacológica e de toxicidade de dose repetida. Foi observada fosfolipidose em vários órgãos em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos. Este efeito reversível é conhecido para várias aminas lipófilas e não esteve associado com efeitos morfológicos nem funcionais. A relevância clínica não é evidente.

O citalopram não foi genotóxico em qualquer dos ensaios de genotoxicidade in vivo nem na maioria dos in vitro realizados. Os estudos de carcinogenicidade com administração oral de citalopram a ratinhos e a ratos mostraram uma incidência aumentada de pequenos carcinomas do intestino delgado em ratos, que foi considerada possivelmente relacionada com a administração de citalopram. A relevância destes resultados para seres humanos não é conhecida

Os estudos de embriotoxicidade em ratos revelaram anomalias do esqueleto para doses elevadas matematicamente tóxicas. Os efeitos poderão possivelmente estar relacionados com a atividade farmacológica, ou poderão ser um efeito indireto da toxicidade materna. Os estudos perinatais e pós-natais revelaram uma sobrevivência reduzida da descendência durante o período de aleitamento.

O potencial risco para os seres humanos não é conhecido.

Dados em animais demonstraram que o citalopram induz uma redução do índice de fertilidade e do índice de gravidez, uma redução do número de implantação e espermatozoides anormais em exposições muito superiores à exposição humana.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Manitol (E421)

Celulose microcristalina

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171) (CI 77891)

Macrogol 6000

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 10, 30 ou 60 comprimidos revestidos por película, acondicionados em blisters de PVC/PVDC e folha de alumínio termossoldados.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Decomed Farmacêutica, Lda.
Rua Sebastião e Silva, n.º 56
2745-838 Queluz

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5449392 - 10 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blister de PVC/PVDC - Alumínio

Nº de registo: 5449491 - 30 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blister de PVC/PVDC - Alumínio

Nº de registo: 5449590 - 60 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blister de PVC/PVDC - Alumínio

Nº de registo: 5449699 - 10 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blister de PVC/PVDC - Alumínio

Nº de registo: 5449798 - 30 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blister de PVC/PVDC - Alumínio

Nº de registo: 5449897 - 60 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blister de PVC/PVDC - Alumínio

Nº de registo: 5449996 - 10 comprimidos revestidos por película, 40 mg, blister de PVC/PVDC - Alumínio

Nº de registo: 5450093 - 30 comprimidos revestidos por película, 40 mg, blister de PVC/PVDC - Alumínio

Nº de registo: 5450192 - 60 comprimidos revestidos por película, 40 mg, blister de PVC/PVDC - Alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 6 de junho de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

31/07/2019