CITALOPRAM

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Comprimido revestido

20mg

neo
química

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

citalopram
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO
Comprimido revestido.
Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
bromidrato de citalopram (equivalente a 20mg de citalopram) 24,9mg
excipientes q.s.p. .....1 comprimido revestido
(celulose microcristalina, lactose, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, hipromelose, dióxido de titânio, silicato de magnésio e macrogol).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O citalopram é usado para tratar a depressão e, após a melhora, para prevenir a recorrência dos sintomas associados a esta doença.
O citalopram é usado em tratamentos de longo prazo para prevenir a recorrência de novos episódios depressivos em pacientes que tem depressão recorrente.
O citalopram é eficaz também para o tratamento de pacientes com transtorno do pânico com ou sem agorafobia e para o tratamento de pacientes com Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de segurança pré-clínica
Toxicidade aguda
O citalopram tem baixa toxicidade aguda.
Toxicidade crônica
Em estudos de toxicidade crônica não foram observadas restrições para o uso terapêutico do citalopram.
Estudos reprodutivos
Baseado nos dados dos estudos de toxicidade reprodutiva (segmentos I, II e III) não há razão para preocupações especiais com o uso do citalopram em mulheres com potencial para engravidar.
Estudos embriotóxicos em ratos com doses de 56mg/kg/dia, que causam toxicidade materna, mostraram anomalias ósseas na região da coluna vertebral e costelas. Os níveis plasmáticos maternos foram de 2 a 3 vezes maiores do que a concentração terapêutica em humanos. Em ratos, o citalopram não teve nenhum efeito na fertilidade, gravidez e desenvolvimento pós-natal, mas diminui o peso dos filhotes nascidos. O citalopram e seus metabólitos atingem concentrações fetais, que são 10 a 15 vezes maiores que os níveis plasmáticos maternos.
Dados de estudos em animais demonstraram que o citalopram induz a redução dos índices de fertilidade e de gravidez, a redução no número de implantações e a anormalidades no esperma em níveis de exposição bem acima dos níveis de exposição humana.
Potencial mutagênico e carcinogênico
O citalopram não tem potencial mutagênico ou carcinogênico.
Estudos em humanos
Depressão
Estudos placebo-controlados de curto prazo
Um estudo[1] 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 subescala de Melancolia de 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 20mg/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 a 60mg/dia apresentaram superioridade estatística na CGI, na MADRS, no item humor depressivo da HAM-D e na pontuação total da HAM-D.
Em outro estudo[2], de dose flexível (citalopram de 20 a 80mg/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-controled, 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.
O 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 ataques de pânico na Escala de Ansiedade Clínica (CAS). Os melhores resultados foram obtidos com o citalopram, em doses entre 20 e 30mg/dia[1].
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 placebo[2]. 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 20mg, 40mg and 60mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol., 2001, 16(2); 75-86.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação
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 e de alguns dos mais novos Inibidores da Recaptação da Serotonina, o citalopram não apresenta afinidade, ou esta é muito baixa, aos receptores 5-HT1A, 5-HT2, DA, D1 e D2, aos adrenoreceptores α1-, α2-, β, aos receptores histamínicos H_1, aos receptores colinérgicos, benzodiazepínicos e opioides.
Uma série de testes funcionais - in vitro em órgãos isolados, bem como testes funcionais in vivo, confirmaram a falta de afinidade por esses receptores. Essa ausência de efeitos sobre receptores poderia explicar porque o citalopram produz uma quantidade menor de efeitos colaterais tradicionalmente relacionados aos antidepressivos como boca seca, distúrbios vesicais e intestinais, visão turva, sonolência, cardiotoxicidade e hipotensão ortostática.
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.

Propriedades farmacodinâmicas

A supressão do sono durante o estágio REM (Rapid Eyes Moviment - 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 opioides, o citalopram potencializa o efeito antinociceptivo de analgésicos opioides comumente utilizados.
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. O citalopram não altera níveis séricos de hormônio do crescimento. O citalopram, como outros ISRSs, pode aumentar a prolactina no plasma, um efeito secundário sobre a prolactina estimulando a serotonina (ver item: Reações Adversas).
Em um estudo duplo-cego de ECG, placebo controlado em voluntários sadios, a alteração da linha de base QTc (Fridericia-correction) foi 7.5 (90% Cl 5.9-9.1)ms com uma dose de 20mg/dia e 16.7 (90% Cl 15.0-18.4)ms com uma dose de 60mg/dia (Ver item: Contraindicações, Advertências e precauções, Interações medicamentosas, Reações adversas e Superdose).

Propriedades farmacocinéticas

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 $(Vd)_{\beta}$ 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 desmetil citalopram, didesmetilcitalopram e citalopram-N-óxido, e em um derivado inativo, o ácido proíônico deaminado. Todos os metabólitos ativos também são Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs), porém mais fracos que o composto original. O citalopram inalterado é o composto predominante no plasma. As concentrações de desmetil citalopram e didesmetilcitalopram geralmente correspondem a 30% - 50% e 5% - 10% da concentração de citalopram, respectivamente. A biotransformação do citalopram em desmetil citalopram é mediada pela 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 (Cls) é de aproximadamente 0,3 a 0,4L/min e a do clearance plasmático do citalopram oral é de aproximadamente 0,4L/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 0,3L/min e a depuração renal é de aproximadamente 0,05 a 0,08L/min.

Linearidade

A cinética é linear. Os níveis plasmáticos são alcançados em uma a duas semanas. Concentrações médias de 300nmol/L (165 a 405nmol/L) são alcançados com uma dose diária de 40mg.

Pacientes idosos (>65 anos)

As meias-vidas mais longas (1,5 a 3,75 dias) e os valores de depuração diminuídos (0,08 a 0,3L/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 < 30mL/min). (Ver item: Posologia e modo de usar).

Polimorfismo

Pesquisas in vivo mostraram que a metabolização do citalopram não exibe 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 10mg/dia. (Ver item: Posologia e modo de usar).

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Não há relação clara entre níveis plasmáticos de citalopram e resposta terapêutica ou eventos adversos.
Os metabólitos não contribuem para o efeito antidepressivo geral.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O citalopram é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade ao citalopram ou a qualquer um de seus componentes (Ver item: Composição).
O tratamento concomitante com IMAO (Inibidores da Monoaminoxidase) e pimozida é contraindicado (Ver item: Interações medicamentosas).
O citalopram não deve ser dado a pacientes recebendo Inibidores de Monoaminoxidase (IMAOs) incluindo selegilina em doses diárias que excedam 10mg/dia. O citalopram não deve ser administrado por até quatorze dias após a descontinuação de um IMAO irreversível ou pelo tempo especificado após a descontinuação de um IMAO reversível (RIMA), como descrito no texto de bula do RIMA. IMAOs não devem ser introduzidos antes de sete dias após descontinuação do citalopram (Ver item: Interações medicamentosas).
O citalopram é contraindicado para uso concomitante com linezolida a menos que seja possível monitorar de perto a pressão sanguínea do paciente (Ver item: Interações medicamentosas).
O citalopram é contraindicado em pacientes que apresentam prolongamento do intervalo QT ou Síndrome Congênita do Prolongamento QT.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Categoria de risco B: não há dados clínicos disponíveis do citalopram sobre a exposição durante a gravidez**.**
Uma grande quantidade de dados de mulheres grávidas (mais do que 2.500 exposições relatadas) indicou não haver malformação do feto ou toxicidade neonatal. Entretanto, o citalopram não deve ser usado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário e somente após uma avaliação criteriosa do benefício/risco.
Recém-nascidos devem ser observados se o uso materno de citalopram continua nas fases finais da gravidez, especialmente no terceiro trimestre. A descontinuação abrupta deve ser evitada durante a gravidez.
Os seguintes sintomas podem ocorrer nos neonatos após uso maternal de ISRS/uso IRSN nos estágios mais avançados da gravidez: dificuldade respiratória, cianose, apneia, convulsões, instabilidade térmica, dificuldade de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, agitação, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldade para dormir. Estes sintomas podem ser devido a efeitos serotoninérgicos ou sintomas de descontinuação. Na maioria dos casos, as complicações iniciam-se imediatamente ou brevemente (<24 horas) após o parto.
Dados epidemiológicos sugerem que o uso de ISRS durante a gravidez, especialmente no final da gravidez, podem aumentar o risco de Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-nascido (HPP). O risco observado foi de cerca de 5 casos por 1.000 gestações. Na população geral 1-2 casos de HPP por 1.000 gestações ocorrem.
Baseado em dados de estudos de toxicidade reprodutiva (segmento I, II e III) não há nenhuma razão para ter preocupação especial com o uso de citalopram em mulheres em idade fértil.
Os dados observacionais indicam um risco aumentado (menos de 2 vezes) de hemorragia pós-parto após exposição a ISRS / IRSN no mês anterior ao nascimento (Ver itens: Advertências e precauções, Reações adversas).

Lactação

O citalopram é excretado no leite materno em baixas concentrações. Estima-se que o lactente receberá cerca de 5% do peso da dose diária materna relacionados (em mg/kg). Nenhuma ou apenas pequenos eventos têm sido observados em lactentes. No entanto, a informação existente é insuficiente para a avaliação do risco para a criança. Recomenda-se precaução.

Fertilidade

Dados de estudos em animais mostraram que o citalopram pode afetar a qualidade do esperma (Ver item: Dados de segurança pré-clínica).

Relatos de casos em humanos com alguns ISRSs mostram que este efeito na qualidade do esperma é reversível.
Até o momento não foi observado impacto na fertilidade humana.
Não usar citalopram durante a gravidez, a menos que a necessidade seja clara e seja avaliado cuidadosamente o risco-benefício do uso deste medicamento.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Crianças e adolescentes (< 18 anos)

Não usar o citalopram para tratar crianças ou adolescentes menores de 18 anos, a 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). Não existem dados de longo-prazo pela utilização por crianças e adolescentes no que se refere a crescimento, maturação e desenvolvimento cognitivo e comportamental.

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 item: Posologia).

Hiponatremia

Hiponatremia, provavelmente relacionada à Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético (SIADH), foi relatada como efeito adverso raro com o uso de ISRS e geralmente se resolve com a descontinuação do tratamento. Pacientes idosos (especialmente mulheres) parecem ter o risco aumentado.

Suicídio/pensamentos suicidas ou piora clínica

A depressão está associada com um aumento dos pensamentos suicidas, atos de autoflagelação 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.
Uma meta-análise de estudos clínicos placebo-controlados de drogas antidepressivas em pacientes adultos com distúrbios psiquiátricos mostrou um risco aumentado de comportamento suicida com o uso de antidepressivos comparado ao placebo em pacientes com menos de 25 anos.
Uma supervisão dos pacientes, em especial estes de alto risco, deve ter a terapia medicamentosa acompanhada especialmente no início do tratamento e na mudança de doses. Pacientes (e cuidadores) precisam ser alertados sobre a necessidade de monitorar qualquer agravamento da situação clínica, comportamento suicida ou pensamentos ou mudanças não-usuais no comportamento e devem procurar aconselhamento médico imediatamente caso estes sintomas se façam presentes.

Acatisia/agitação psicomotora

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.

Mania

Em pacientes com doença maníaco-depressiva, uma mudança de fase maníaca pode ocorrer. Descontinuar os ISRSs em qualquer paciente que entre em fase maníaca.

Convulsões

Convulsões são riscos potenciais com as drogas antidepressivas. O citalopram deve ser descontinuado em qualquer paciente que apresente convulsões.

Evitar o uso dos ISRSs em pacientes com epilepsia instável e pacientes com epilepsia controlada precisam ser cuidadosamente monitorados por um médico. 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. Pode ser necessário um ajuste na dose de insulina e/ou hipoglicemiantes orais em uso.

Síndrome serotoninérgica

Em casos raros, síndrome serotoninérgica foi relatada em pacientes que utilizam ISRSs. A combinação de sintomas como agitação, tremor, mioclonia e hipertermia podem indicar o desenvolvimento desta condição. O tratamento com citalopram precisa ser descontinuado imediatamente e tratamento sintomático deve ser iniciado.

Medicamentos serotoninérgicos

O citalopram não deve ser usado concomitantemente com medicamentos de efeitos serotoninérgicos tais como triptanos (incluindo sumatriptanos e oxitriptano), opioides (incluindo tramadol), e triptofano.

Hemorragia

Há relatos de sangramentos cutâneos com tempo e/ou características anormais, tais como equimoses, hemorragias ginecológicas, sangramentos gastrointestinais e outros sangramentos cutâneos ou das mucosas com o uso dos ISRSs (Ver item: Reações adversas). Os ISRS/IRSN podem aumentar o risco de hemorragia pós-parto (Ver item: Fertilidade, gravidez e lactação; Reações adversas). Recomenda-se cautela no caso de pacientes em tratamento com ISRSs, especialmente em uso concomitante com medicamentos conhecidos por afetar a função de plaquetas ou outros medicamentos que possam aumentar o risco de hemorragia, bem como em pacientes com conhecida tendência a sangramentos (Ver item: Interações medicamentosas).

Eletroconvulsoterapia (ECT)

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

Erva de São João

Efeitos indesejáveis podem ser mais comuns durante a utilização concomitante de citalopram e produtos fitoterápicos contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*). Sendo assim, o citalopram e produtos fitoterápicos a base de Erva de São João (*Hypericum perforatum*) não devem ser utilizados concomitantemente (Ver item: Interações medicamentosas).

Sintomas de descontinuação

Sintomas de descontinuação são comuns ao interromper o tratamento, particularmente se a descontinuação for abrupta (Ver item: Reações adversas). Em um estudo clínico de prevenção das recorrências com o citalopram, os eventos adversos após a descontinuação do tratamento com citalopram foram observados em 40% dos pacientes versus 20% dos pacientes que continuavam o uso de citalopram.

O risco de sintomas de descontinuação pode ser dependentes de diversos fatores incluindo a duração e a dose do tratamento e a taxa de redução da dose. Tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia), distúrbios do sono (incluindo insônia e sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náusea e/ou vômitos, tremor, confusão, sudorese, dor de cabeça, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e distúrbios visuais são as reações mais comumente relatadas. Geralmente estes sintomas são leves a moderados, entretanto, em alguns pacientes podem ser severos na intensidade.

Eles geralmente ocorrem nos primeiros dias de descontinuação do tratamento, mas há relatos muito raros destes sintomas em pacientes que inadvertidamente esqueceram uma dose.

Geralmente esses sintomas são autolimitados e usualmente desaparecem em 2 semanas, embora em alguns pacientes possam ser prolongados (2-3 meses ou mais). Sendo assim, é recomendado que a concentração do citalopram seja gradualmente diminuída quando o tratamento for descontinuado durante algumas semanas ou meses, de acordo com as necessidades do paciente (Ver item: Sintomas de descontinuação de ISRS).

Psicose

O tratamento de pacientes psicóticos com depressão pode aumentar os sintomas psicóticos.

Prolongamento do intervalo QT

O citalopram mostrou causar um aumento do prolongamento do intervalo QT dose-dependente. Casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular, incluindo Torsades de Pointes foram relatados durante o período de pós-comercialização do produto, predominantemente em pacientes do sexo feminino,

com hipocalemia, ou com prolongamento QT ou outras doenças cardíacas preexistentes (Ver item: Contraindicações, Interações medicamentosas, Reações adversas, Superdose e Propriedades farmacodinâmicas).
Recomenda-se precaução nos pacientes que apresentam bradicardia significativa ou em pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio recentemente ou insuficiência cardíaca descompensada.
Distúrbios eletrolíticos como hipocalemia e hipomagnesemia aumentam o risco de arritmias malignas e devem ser tratadas antes do início do tratamento com citalopram.
Uma revisão do ECG deve ser considerada antes do início do tratamento com citalopram nos pacientes que apresentam doença cardíaca estável.
Se ocorrerem sinais de arritmia cardíaca durante o tratamento com citalopram, o tratamento deve ser descontinuado e deve ser realizado um ECG.
Glaucoma
Como ocorre com outros ISRSs, citalopram pode causar midríase e deve ser usado com precaução em pacientes com aumento da pressão intraocular ou aqueles com glaucoma de ângulo estreito.
Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas
O citalopram tem influência menor ou moderada na habilidade de dirigir ou operar máquinas. Medicamentos psicoativos podem reduzir a capacidade de julgamento e de reagir a emergências. Os pacientes devem ser informados sobre esses efeitos e alertados quanto ao risco de interferência na sua capacidade de dirigir automóveis e de operar máquinas.
Geralmente citalopram não afeta a habilidade de suas atividades diárias normais. Entretanto, é preciso ter cautela quando dirigir veículos, operar máquinas ou realizar atividades que requeiram sua atenção.
Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco
Para o uso em idosos, crianças e outros grupos de risco, ver item: Posologia.
Este medicamento contém LACTOSE.
Os comprimidos revestidos contêm lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas
Em um nível farmacodinâmico casos de Síndrome Serotoninérgica de citalopram com moclobemida e buspirona já foram relatados.
Combinações contraindicadas
Inibidores da MAO
Não administrar o citalopram em combinação com IMAOs.
O uso concomitante do citalopram e IMAOs pode causar graves efeitos adversos, incluindo Síndrome Serotoninérgica. Casos de reações graves e algumas vezes fatais foram relatadas em pacientes recebendo um ISRS em combinação com um Inibidor da Monoaminoxidase (IMAO), incluindo o IMAO irreversível selegilina, os IMAOs reversíveis moclobemida e linezolida e em pacientes que tenham descontinuado recentemente ISRS e iniciaram com um IMAO. Em alguns casos os pacientes apresentaram sintomas semelhantes à Síndrome Serotoninérgica. Sintomas de uma interação medicamentosa com um IMAO incluem: hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais, alterações do estado mental que incluem confusão, irritabilidade e agitação extrema progredindo para delírio e coma (Ver item: Reações adversas).
pimozida
A co-administração de uma dose única de pimozida 2mg em indivíduos tratados com citalopram racêmico 40mg/dia durante 11 dias causou um aumento na ASC e $C_{máx}$ da pimozida, embora não consistentemente em todo o estudo. A co-administração de pimozida e citalopram resultou num aumento médio do intervalo QTc de aproximadamente 10ms. Devido a interação observada com uma baixa dose de pimozida, a administração concomitante de citalopram e pimozida é contraindicada
Combinações que requerem precaução
selegilina (inibidor seletivo MAO B)
Um estudo de interação farmacocinética/farmacodinâmica com a administração concomitante de citalopram (20mg/dia) e selegilina (10mg/dia) não demonstrou interações clinicamente relevantes. O uso concomitante de citalopram e selegilina (em doses acima de 10mg/dia) é contraindicada.
Medicamentos serotoninérgicos
lítio e triptofano

Nenhuma interação farmacodinâmica foi encontrada em estudos clínicos nos quais o citalopram tenha sido administrado concomitantemente ao lítio. Entretanto, houve relatos de aumento de reações quando foram administrados ISRSs concomitantemente com lítio ou triptofano; como tal, o uso concomitante de ISRSs com essas drogas deve ser feito com cautela. Monitoramento de rotina dos níveis de lítio deve ser continuado como usual.
Co-administração com produtos serotoninérgicos ex.: opioides (incluindo tramadol), e triptanos (incluindo sumatriptano e oxitriptano) pode levar ao aumento de eventos adversos associados ao 5-HT. Até mais informação ser disponibilizada, o uso simultâneo de citalopram e agonistas da 5-HT, tais como sumatriptanos e outros triptanos não é recomendado.

Erva de São João

Interações dinâmicas entre ISRSs e produtos fitoterápicos que contenham a Erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem ocorrer, resultando num aumento da incidência de reações adversas (Ver item: Advertências).
Interações farmacocinéticas não foram investigadas.

Hemorragia

Recomenda-se precaução em pacientes que estejam em tratamento simultâneo com anticoagulantes ou medicamentos que afetam a função plaquetária, como Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINE's), ácido acetil salicílico, dipiramol e ticlopidina e outros medicamentos (ex.: antipsicóticos atípicos, fenotiazina, antidepressivos tricíclicos) que podem aumentar o risco de hemorragia. (Ver item: Advertências).

Eletroconvulsoterapia (ECT)

Não existem estudos clínicos estabelecendo os riscos ou benefícios do uso combinado de Eletroconvulsoterapia (ECT) e citalopram (Ver item: Advertências).

álcool

Nenhuma interação farmacodinâmica ou farmacocinética é esperada entre o citalopram e o álcool.
Entretanto, a combinação com álcool não é recomendada.

Medicamentos que diminuem o limiar convulsivo

Os ISRSs podem diminuir o limiar convulsivo. Aconselha-se precaução ao utilizar concomitantemente outros medicamentos capazes de diminuir o limiar convulsivo [ex.: os antidepressivos (tricíclicos, ISRS), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos e butirofenonas), mefloquina, bupropiona e tramadol].

Neurolépticos

Experiência com citalopram não revelou quaisquer interações clinicamente relevantes com neurolépticos. No entanto, assim como com outros ISRS, a possibilidade de uma interação farmacodinâmica não pode ser excluída.

Prolongamento do intervalo QT

Não foram realizados estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos entre citalopram e outros medicamentos que prolongam o intervalo QT. Entretanto, não se pode descartar um efeito aditivo entre esses medicamentos e citalopram. Desta forma, a co-administração de citalopram e medicamentos que prolongam o intervalo QT, como antiarrítmicos classes IA e III, antipsicóticos (ex.: derivados de fenotiazina, pimozida e haloperidol), antidepressivos tricíclicos, alguns agentes antimicrobianos (ex.: esparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina e antimaláricos particularmente halofantrina), alguns anti-histamínicos (astemizol e mizolastina) e etc., somente devem ser prescritos após uma avaliação criteriosa.

Interações farmacocinéticas

Biotransformação do citalopram para desmetilcitalopram é mediada pelas isoenzimas do sistema do citocromo P450: CYP2C19 (aproximadamente 38%), CYP3A4 (aprox. 31%) e CYP2D6 (aproximadamente 31%). O fato de que o citalopram é metabolizado por mais de um CYP significa que a inibição de sua biotransformação é menos provável pois a inibição de uma enzima pode ser compensada por outra. Portanto, a co-administração de citalopram com outros medicamentos na prática clínica tem probabilidade muito baixa de produzir interações farmacotécnicas.

Alimento

A absorção e outras propriedades farmacocinéticas do citalopram não é afetada pelos alimentos.

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do citalopram

Co-administração de cetoconazol (potente inibidor da CYP3A4) não alterou a farmacocinética do citalopram. Um estudo de interação farmacocinética de lítio e citalopram não revelou qualquer interação farmacocinética (ver também acima).
A cimetidina (potente inibidor de CYP2D6, 3A4 e 1A2) causou um aumento moderado nos níveis de citalopram. Recomenda-se cautela na administração de citalopram combinado à cimetidina. Pode ser necessário um ajuste de dose.

Efeitos do citalopram sobre outros medicamentos

Um estudo de interação farmacocinética/farmacodinâmica com a administração concomitante de citalopram e metoprolol (um substrato da CYP2D6) mostrou um duplo aumento das concentrações de metoprolol, mas não teve aumento estatisticamente significante no efeito do metoprolol sobre a pressão sanguínea e a frequência cardíaca de voluntários saudáveis. Recomenda-se precaução quando metoprolol e citalopram são administrados concomitantemente. Um ajuste de dose pode ser necessário.
O citalopram e desmetilcitalopram são insignificantes inibidores da CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4, e inibidores fracos da CYP1A2, CYP2C19 e CYP2D6 quando em comparação com outro ISRSs estabelecidos como inibidores significantes.
levomepromazina, digoxina, carbamazepina
Nenhuma mudança ou apenas mudanças muito pequenas de pouca importância clínica foram observados quando o citalopram foi dado com substratos CYP1A2 (clozapina e teofilina), CYP2C9 (varfarina), CYP2C19 (imipramina e mefenitoína), CYP2D6 (esparteína, imipramina, amitriptilina, risperidona) e CYP3A4 (varfarina, carbamazepina e seu metabólito carbamazepina epoxido) e triazolam. Nenhuma interação farmacocinética foi observada entre citalopram e levopromazina, ou digoxina, (indicando que o citalopram nem induz nem inibe a glicoproteína-P).
imipramina, desipramina
Em um estudo farmacocinético nenhum efeito foi demonstrado em ambos os níveis de citalopram ou imipramina, embora o nível de desipramina, o metabólito primário da imipramina foi aumentada. Quando desipramina é combinada com citalopram, um aumento da concentração plasmática desipramina tem sido observado. A redução da dose de desipramina pode ser necessária.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).
Prazo de validade: 36 meses.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
O citalopram 20mg apresenta-se como comprimido revestido oval, de coloração branca, possuindo uma linha divisória de um lado e sendo liso no lado oposto.
Características organolépticas
O citalopram não tem cheiro ou gosto.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar
O comprimido revestido de citalopram é administrado por via oral, uma única vez ao dia. O comprimido revestido de citalopram pode ser tomado em qualquer momento do dia, com ou sem alimentos. Engolir o comprimido revestido com água, sem mastigá-lo.
Tratamento da depressão
Administrar o citalopram na forma de uma dose oral única de 20mg por dia. Dependendo da resposta individual do paciente e da gravidade de depressão, aumentar a dose até um máximo de 40mg por dia.
Duração do tratamento
O efeito antidepressivo geralmente inicia-se após 2-4 semanas. Tratamento com antidepressivos é sintomático e deve ser continuado por um período de tempo apropriado, geralmente até 6 meses após a recuperação, a fim de evitar uma recaída. Em pacientes com depressão recorrente (unipolar), a terapia de manutenção pode precisar de ser continuado por vários anos para prevenir novos episódios.
Tratamento do transtorno do pânico
Uma dose oral única de 10mg é recomendada na primeira semana, antes de se aumentar a dose para 20mg por dia. Dependendo da resposta individual, aumentar a dose até um máximo de 40mg por dia.
Duração do tratamento
A efetividade máxima do citalopram no tratamento do pânico é alcançado após aproximadamente 3 meses e a resposta é mantida durante a continuação do tratamento.
Tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo
É recomendada a dose inicial de 20mg. Dependendo da resposta individual, aumentar a dose até um máximo de 40mg por dia.
Duração do tratamento
O início de ação no tratamento do TOC é de 2-4 semanas, com melhorias contínuas ao longo do tempo.
Pacientes idosos (>65 anos)

Para pacientes idosos, a dose precisa ser reduzida para a metade da dose recomendada, por exemplo 10-20mg/dia. A dose máxima recomendada para idosos é 20mg/dia.

Crianças e adolescentes

O citalopram não deve ser usado para o tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos (Ver item: Advertências e precauções).

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 <30mL/min).

Função hepática reduzida

Uma dose diária inicial de 10mg nas primeiras duas semanas de tratamento é recomendada em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado. Dependendo da resposta individual, a dose pode ser aumentada para um máximo de 20mg diários, cuidados e uma cuidadosa titulação da dose são aconselháveis em pacientes com comprometimento hepático grave.

Metabolizadores pobres CYP2C19

Para pacientes que são metabolizadores pobres da enzima CYP2C19, recomenda-se uma dose inicial de 10mg durante as duas primeiras semanas de tratamento. A dose poderá ser aumentada até no máximo 20mg/dia, dependendo da resposta individual.

Descontinuação

A descontinuação abrupta precisa ser evitada. Ao interromper o tratamento com o citalopram, reduzir gradualmente a dose durante um período de uma ou duas semanas, para evitar possíveis sintomas de descontinuação (Ver item: Advertências e Reações adversas). Se sintomas intoleráveis ocorrerem após redução da dose ou descontinuação do tratamento, retornar à dose anteriormente prescrita e reiniciar a redução da dose de forma mais gradual.

Esquecimento da dose

A meia-vida de citalopram é de aproximadamente 1 1/2 dia, o que permite que o esquecimento da ingestão da dose diária possa ser contornado com a simples supressão daquela dose. Retomar a prescrição usual. Não dobrar a dose.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas observadas com citalopram são em geral moderadas e transitórias. As reações adversas são mais frequentes durante a primeira ou segunda semana de tratamento e, geralmente, diminuem de intensidade e frequência com a continuação do tratamento. Para as reações após uma dose-resposta foi descoberto: aumento da sudorese, boca seca, insônia, sonolência, diarreia, náuseas e fadiga.

A tabela mostra o percentual de reações adversas associadas com ISRSs e/ou citalopram visto em ≥1% dos pacientes em estudos duplo-cego placebo-controlados ou no período pós-comercialização. As frequências foram definidas como: muito comum (>1/10), comum (>1/100 a ≤1/10), incomum (>1/1.000 e ≤1/100), raro (>1/10.000 e ≤1/1.000), muito raro (≤1/10.000), desconhecido (não pode ser estimado com os dados atuais):

	Muito comum	**Comum**	**Incomum**	**Raro**	**Desconhecido**
Distúrbios sanguíneos e linfáticos					Trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico					Hipersensibilidade, reação anafilática
Distúrbios endócrinos					Secreção inadequada do hormônio antidiurético Hiperprolactinemia[3]
Distúrbios de metabolismo e nutrição		Diminuição do apetite, diminuição do peso	Aumento do apetite, aumento do peso	Hiponatremia	Hipocalemia
Distúrbios psiquiátricos		Agitação, diminuição da	Agressividade, alucinações,		Ataques de pânico, bruxismo, agitação,

		libido, ansiedade, nervosismo, confusão, sonhos anormais, orgasmo anormal em mulheres	despersonalização, mania		ideação suicida e comportamento suicida[1]
Distúrbios do sistema nervoso	Insônia, sonolência	Tremores, parestesia, tontura, distúrbio da atenção	Síncope	Convulsão de grande mal, discinesia, alterações no paladar	Convulsões, Síndrome Serotoninérgica, distúrbio extrapiramidal, acatisia, distúrbios do movimento
Distúrbios de visão			Midríase (que pode levar ao glaucoma agudo de ângulo fechado), ver item Advertências e precauções		Distúrbio visual
Distúrbios de audição		Tinitus			
Distúrbios cardíacos			Taquicardia Bradicardia		Intervalo QT prolongado do eletrocardiograma, arritmia ventricular incluindo Torsades de Points
Distúrbios vasculares				Hemorragia	Hipotensão ortostática
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos		Bocejo			Epistaxe
Distúrbios gastrointestinais	Boca seca, náusea	Diarreia, vômitos, constipação			Hemorragia gastrointestinal (inclui hemorragia retal)
Distúrbios hepatobiliares				Hepatite	Exames de função hepática anormais
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Aumento da sudorese	Prurido	Urticária, alopecia, eritema (rash), púrpura, fotossensibilidade		Equimoses, angioedemas
Distúrbios dos tecidos músculo-esqueléticos e conectivos		Artralgias, mialgias			
Distúrbios renais e urinários			Retenção urinária		
Distúrbios do sistema reprodutor e mamas		Impotência, alterações da ejaculação, falha da ejaculação	Mulheres: menorragia		Galactorreia Mulheres: metrorragia, hemorragia pós-parto[2] Homens: priapismo
Distúrbios gerais e problemas no		Fadiga	Edema	Pirexia	

local de administração					

[1]Casos de ideação suicida e comportamentos suicidas foram relatados durante a terapia do citalopram ou logo após a descontinuação do tratamento (Ver item: Advertências).
[2] Este evento foi relatado para a classe terapêutica de ISRS/IRSN (Ver item: Fertilidade, gravidez e lactação; Reações adversas, Propriedades Farmacodinâmicas).
[3]Este evento foi relatado para a classe terapêutica de ISRS/IRSN (ver item: 3. Características Farmacológicas)

Fraturas ósseas
Estudos epidemiológicos, conduzidos principalmente em pacientes com 50 anos e mais velhos, mostram um aumento do risco de fraturas ósseas em doentes tratados com ISRS e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo que leva a este risco é desconhecido.
Prolongamento do intervalo QT
Casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular incluindo Torsades de Pointes foram relatados durante o período de comercialização, predominantemente em pacientes do sexo feminino, com hipocalemia ou com prolongamento do intervalo QT preexistente causado por outras doenças cardíacas (Ver item: Contraindicações, Advertências e precauções, Interações medicamentosas, Superdose e Propriedades farmacodinâmicas).
As seguintes reações adversas a medicamentos também foram reportadas para a classe terapêutica dos ISRSs: inquietude psicomotora/acatisia (Ver item: Advertências) e anorexia.
Sintomas observados na descontinuação do tratamento com ISRSs.
A descontinuação do citalopram (particularmente quando abrupta) causa sintomas de descontinuação.
Tonturas, alterações da senso-percepção (inclui parestesias), alterações do sono (inclui insônia e sonhos vívidos), agitação ou ansiedade, náusea e/ou vômitos, tremores, confusão, sudorese, cefaleia, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e alterações visuais são as reações mais comumente reportadas. Geralmente, esses eventos são de intensidade leve a moderada e autolimitados, porém em alguns pacientes podem ser graves e/ou prolongados. Os eventos geralmente se resolvem dentro de 2 semanas, embora em alguns indivíduos este tempo possa se prolongar (2-3 meses ou mais). Logo, quando o tratamento com o citalopram não for mais necessário, recomenda-se fazer uma descontinuação gradual, com diminuição progressiva da dose (Ver item: Posologia e Advertências e precauções).
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. 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, tontura, bloqueio de ramo, alargamento do complexo QRS, hipertensão, midríase, Torsades de Pointes, sudorese, estupor, cianose, hiperventilação e arritmias atriais e ventriculares.
Conduta em caso de superdose
Não existe um antídoto específico conhecido para o citalopram. O tratamento deve ser sintomático e de suporte. Carvão ativo, laxantes osmóticos (como sulfato de sódio) e esvaziamento gástrico deve ser considerado. Lavagem gástrica deve ser realizada assim que possível. Estabelecer e manter as vias aéreas, garantindo adequada oxigenação e função respiratória. Se a consciência for afetada, o paciente deve ser intubado. Recomenda-se monitorar os sinais cardíacos e vitais, em conjunto com medidas de suporte e sintomáticas gerais.
É recomendável o monitoramento por ECG em caso de superdose, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva/bradiarritmias, que utilizam concomitantemente medicamentos que prolongam o intervalo QT ou com alteração de metabolismo ex. insuficiência hepática.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS:

Reg. M.S. nº 1.5584.0593

Farm. Responsável: Raquel Letícia Correia Borges - CRF-GO nº 6.248

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

SAC
0800 97 99 900

Registrado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015
C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10

Fabricado por: Zydus Lifesciences Limited.
Sarkhej-Bavla N.H. Nº 8 A- Moraiya, Tal: Sanand, Ahmedabad
382 210 - Índia - Mfg. Lic Nº G/25/1486

Importado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
21/09/2022	4722727/22-8	10459 - GENÉRICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/09/2022	4722727/22-8	10459 - GENÉRICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/09/2022	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	Comprimido revestido
14/02/2023		10452-GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/02/2023		10452-GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		III – DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido revestido
							3. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VPS	