

Citalopram (Bromohidrato)

Nome químico: dimetilaminopropilfluorfenilftalancarboxilato.

Fórmula molecular: C₂₀H₂₁FN₂O.HBr

Peso molecular: 405,3

Ponto de fusão: 182 –183°C.

Caracterização: pó fino branco ou praticamente branco. O citalopram é levemente solúvel em água e solúvel em etanol.

Farmacodinâmica: Antidepressivo

Fator de Equivalência = 1, 25

(24,99 mg de bromohidrato de citalopram equivalem a 20 mg de citalopram base).

Farmacologia e mecanismo de ação:

O mecanismo de ação do citalopram deve-se à inibição potente e seletiva da recaptação da serotonina. Não afeta a captação de outros neurotransmissores, tampouco tem afinidade pelos receptores de qualquer neurotransmissor. Ao contrário do que ocorre com os antidepressivos tricíclicos, não atua sobre os receptores alfa-adrenérgicos, colinérgicos, muscarínicos e histaminérgicos, cujo estímulo provoca efeitos colaterais como sedação, boca seca e hipotensão postural. Apresenta, todavia, eficácia terapêutica semelhante à dos antidepressivos tricíclicos e tolerabilidade mais favorável que a destes, pois produz incidência relativamente baixa de efeitos anticolinérgicos. Parece exercer efeitos mínimos sobre o sistema cardiovascular e é um dos poucos antidepressivos excretados pela urina. Essas características constituem vantagem no tratamento de idosos e daqueles que não toleram os efeitos adversos anticolinérgicos dos antidepressivos tricíclicos.

Farmacodinâmica: Antidepressivo.

Farmacocinética:

Absorção: a absorção do citalopram é quase completa e independe da ingestão de alimentos (T_{máx} médio de 3 horas). A biodisponibilidade oral é de cerca de 80%. **Distribuição:** O volume de distribuição aparente (V_d)^b é cerca de 12 a 17 l/kg. A ligação a proteínas plasmáticas é menor que 80% para o citalopram e seus principais metabólitos.

Biotransformação:

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

Eliminação:

A meia-vida de eliminação (T_{1/2} b) é de cerca de um dia e meio, a depuração plasmática do citalopram sistêmico (Cl_s) é de aproximadamente 0,3 a 0,4 l/min e a depuração plasmática do citalopram oral é de aproximadamente 0,4 l/min. O citalopram é excretado principalmente através do fígado (85%) e o restante (15%) através dos rins; 12% a 23% da dose diária são excretados através da urina na forma de citalopram inalterado. A depuração hepática (residual) é de aproxi-

madamente 0,3 l/min e a depuração renal é de aproximadamente 0,05 a 0,08 l/min. A cinética é linear. Os níveis plasmáticos são alcançados em uma a duas semanas. Concentrações médias de 300nmol/l (165 a 405 nmol/l) são alcançadas com uma dose diária de 40mg. Não existe uma relação clara entre os níveis plasmáticos de citalopram e a resposta terapêutica ou os efeitos colaterais.

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

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

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

Indicações:

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

Contra-indicações:

O Citalopram é contra-indicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes.

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

Doses:

Via oral: adultos jovens, 20 mg uma vez por dia, podendo-se aumentar a dose para 40 mg ou até 60 mg; idosos e pacientes com insuficiência hepática, 10 a 30 mg uma vez por dia. Não se estabeleceu ainda a segurança deste fármaco para crianças.

Precauções:

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

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

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

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

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

mento com IMAOs pode ser introduzido 7 dias depois da suspensão de citalopram (ver Interações Medicamentosas).

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

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

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

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

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

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

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

Uso durante a gravidez e a lactação:

A experiência clínica de uso em mulheres grávidas é limitada.

Estudos de toxicidade reprodutiva não forneceram evidências de uma incidência aumentada de dano fetal ou outros efeitos deletérios sobre o processo reprodutivo. Existem informações sobre a excreção de citalopram no leite materno, mas tais informações são insuficientes para a avaliação do risco para a criança.

Recomenda-se cuidado.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas:

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

Efeitos adversos:

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

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

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

Superdosagem:

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

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

Conduta na superdose:

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

Exemplos de formulações

1. Cápsulas com Citalopram

Citalopram (como bromidrato)*10 a 30mg

Excipiente** qsp 1 cápsula

Mande.....cápsulas.

Indicações: depressão.

Posologia: a critério médico.

* O produto de referência é dosificado em relação à base. Portanto, é necessário aplicar o fator de equivalência para o bromidrato de citalopram que é aproximadamente igual a 1,25.

**Sugestão de excipiente para cápsulas de citalopram

Estearato de magnésio 0,5%

Dióxido de silício coloidal 0,2% (Aerosil®200)

Lauril sulfato de sódio 1-1,5%

Lactose monohidratada ou celulose microcristalina qsp 100

2. Citalopram, bromidrato; Solução Oral 2 mg / mL

Categoria terapêutica: antidepressivo.

Fórmula

Bromidrato de citalopram*0,25g

Propileno glicol10 mL

Metilparabeno0,15 g

Propilparabeno0,015 g

Água destilada20 mL

Flavorizante de menta.....0,3 mL
Sorbitol 70% qsp 100 mL
*0,25 g de bromidrato de citalopram equivalem a 0,2g de citalopram base (Fator de equivalência=1,25).

Modo de preparo

- 1- Dissolver ou dispersar os ingredientes sólidos no propileno glicol. Adicionar qs de água destilada para completar a solubilização.
- 2 - Adicionar o sorbitol 70% e o flavorizante, misturar bem.
- 3 - Ajustar para o volume final com o sorbitol 70%.
- 4 - Envasar e rotular.

Informações sobre estabilidade: Citalopram HBr

Embalagem recomendada: frasco de vidro ou PET âmbar

Temperatura de armazenamento recomendada: temperatura ambiente.

Estabilidade aproximada: 6 meses.

Referências:

PDR- Physician Desk Reference, 57ed, 2003.

<http://www.rxlist.com/>: acessado 29/06/04

<http://www.bulario-online.com.br/>: acessado 29/06/04

Martindale. Guia Completa de Conduta Fármaco Terapêutica. Primera edicion. Barcelona:Pharma Editores, 2003.

The Merck Index. 13th ed. Whitehouse Station: Merck& Co, 2001.



TELEVENDAS
0800 704 8303
vendas@embrafarma.com.br



SAT - Serviço de Apoio Técnico
(11) 2165 9259
sat@embrafarma.com.br