



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 2349

BUENOS AIRES, 22 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021615-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELEA S.A.C.I.F. y A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ARAMIX / ESCITALOPRAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg – 20 mg; aprobada por Certificado N° 52.178.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2349

Que a fojas 166 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ARAMIX / ESCITALOPRAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg - 20 mg; aprobada por Certificado N° 52.178 y Disposición N° 2701/05, propiedad de la firma ELEA S.A.C.I.F. y A., cuyos textos constan de fojas 60 a 92.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2701/05 los prospectos autorizados por las fojas 60 a 70, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

2349

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.178 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-021615-12-1

DISPOSICIÓN N°

2349

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2349**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.178 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ELEA S.A.C.I.F. y A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ARAMIX / ESCITALOPRAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg – 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2701/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006290-04-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2230/08.-	Prospectos de fs. 60 a 92, corresponde desglosar de fs. 60 a 70.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ELEA S.A.C.I.F. y A., Titular del Certificado de Autorización N°



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

22 ABR 2013

52.178 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes
de.....

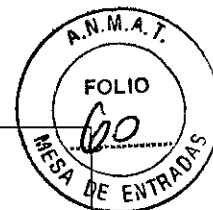
Expediente Nº 1-0047-0000-021615-12-1

DISPOSICIÓN Nº **2349**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2349



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
 ARAMIX, comprimidos recubiertos
 Proyecto de prospecto.

Laboratorio
ELEA

Proyecto de Prospecto

ARAMIX® ESCITALOPRAM 10 MG ESCITALOPRAM 20 MG Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada ✓

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de ARAMIX® de 10.00 mg contiene: Núcleo: escitalopram oxalato 12.77 mg (equivalente a escitalopram 10.00 mg); croscarmelosa sódica 3.00 mg; dióxido de titanio coloidal 0.50 mg; celulosa microcristalina 75.73 mg; estearato de magnesio 2.00 mg; talco 6.00 mg. Cubierta: polietilenglicol 0.31 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 3.10 mg; dióxido de titanio 0.55 mg.-

Cada comprimido recubierto de ARAMIX® 20.00 mg contiene: Núcleo: escitalopram oxalato 25.54 mg (equivalente a escitalopram 20.00 mg); croscarmelosa sódica 6.00 mg; dióxido de silicio coloidal 1.00 mg; celulosa microcristalina 151.46 mg; estearato de magnesio 4.00 mg; talco 12.00 mg. Cubierta: polietilenglicol 0.62 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 6.20 mg; dióxido de titanio 1.10 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo (Clasificación ATC N06 AB)

INDICACIONES

Tratamiento del trastorno depresivo mayor y de mantenimiento para la prevención de la recaída. (según DSM IV)

Tratamiento de los trastornos de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia (según DSM IV).

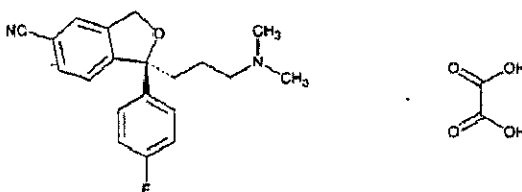
Tratamiento de la fobia social (según DSM IV).

Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (según DSM IV).

Tratamiento del trastorno obsesivo – compulsivo (según DSM IV). ✓

DESCRIPCIÓN

El ingrediente farmacéutico activo de Aramix® es Escitalopram que es el S(+) enantiómero purificado del racémico (S + R) Citalopram y su nombre químico es S-(+)-1-[3-(Dimetilamino)propil]-1(p-fluorofenil)-5-ftalacarbonitrilo oxalato, y tiene la siguiente fórmula molecular estructural:



La fórmula molecular es $C_{20}H_{21}FN_2O.C_2H_2O_4$ y su peso molecular es de 414.40.

Es un polvo fino blancuzco fácilmente soluble en metanol y dimetilsulfóxido, soluble en soluciones salinas isotónicas, poco soluble en agua y etanol, muy poco soluble en acetato de etilo y prácticamente insoluble en heptano

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (5-HT). La inhibición de la recaptación de la 5-HT es el único mecanismo de acción probable que explique los efectos farmacológicos y clínicos de Escitalopram.

Escitalopram no tiene o tiene una baja afinidad por receptores como 5-HT_{1A}, 5-HT₂, receptores dopaminérgicos D₁ y D₂, α_1 , α_2 , β -adrenérgicos, histaminérgicos H₁, colinérgicos muscarínicos, benzodiazepínicos y opiáceos.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.

Dra. Jimena M. Durán

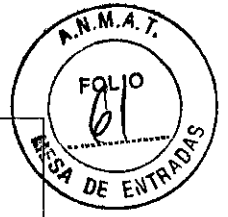
Farmacéutica

Co - Directora Técnica

M.N. 13.693

Página 1 de 15

Verónica Arnoldi
 Apoderada
 D.N.A. 22.09.0075



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
 ARAMIX, comprimidos recubiertos
 Proyecto de prospecto.

Laboratorio
ELEA

El Escitalopram ha demostrado ser efectivo tanto en el tratamiento de corta duración (8 a 12 semanas) como en el tratamiento a largo plazo (hasta 9 meses) de la fobia social y ansiedad generalizada. El Escitalopram 20 mg/día demostró ser superior a la Paroxetina 20 mg/día en el tratamiento de la fobia social en estudios a largo plazo de 24 semanas.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La absorción es casi completa e independiente de la ingestión de alimentos (T_{max} de 4 horas (valor medio) tras dosis múltiples). Al igual que el Citalopram, la biodisponibilidad del Escitalopram es de alrededor del 80%.

Distribución

El volumen aparente de distribución ($V_{d\beta}$) tras la administración oral es de 12 a 26 l/kg aproximadamente. La unión del Escitalopram y de sus metabolitos principales a las proteínas plasmáticas es inferior al 80%.

Biotransformación

Escitalopram es metabolizado en el hígado a los metabolitos desmetilado y didesmetilado. Ambos metabolitos son farmacológicamente activos. Por otro lado, el nitrógeno se puede oxidar para formar el metabolito N-óxido. Tanto la molécula original como los metabolitos se excretan parcialmente como glucurónidos. Tras la administración de dosis múltiples las concentraciones medias de los metabolitos desmetilado y didesmetilado suelen ser 28-31% y < 5% de la concentración de Escitalopram, respectivamente. La biotransformación de Escitalopram al metabolito desmetilado, está mediada principalmente por el CYP2C19, aunque es posible que CYP3A4 y CYP2D6 contribuyan a la misma.

Eliminación

La vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) tras dosis múltiples es de 30 horas y el clearance plasmático oral (Cl_{oral}) de 0,6 l/min, aproximadamente. Los principales metabolitos tienen una vida media significativamente más prolongada.

Se asume que el Escitalopram y sus metabolitos principales se eliminan por vía hepática (metabólica) y vía renal. La mayor parte de la dosis se excreta en forma de metabolitos a través de la orina.

La farmacocinética es lineal. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan en una semana aproximadamente. Las concentraciones medias en estado de equilibrio de 50 nmol/l (intervalo 20 a 125 nmol/l) se alcanzan a una dosis diaria de 10 mg.

Pacientes ancianos (> 65 años)

Escitalopram se elimina más lentamente en los pacientes ancianos que en los pacientes jóvenes. La exposición sistémica (ABC) es de alrededor del 50% mayor en personas ancianas respecto a voluntarios jóvenes (ver: Posología y forma de administración).

En insuficiencia hepática

El Escitalopram no ha sido estudiado en pacientes con función hepática reducida. La vida media del citalopram racémico fue aproximadamente dos veces mayor (83 horas vs. 37 horas) y la concentración media en estado de equilibrio fue aproximadamente un 60% más alta que en pacientes con función hepática normal. La farmacocinética de los metabolitos no ha sido estudiada en esta población. El Citalopram no fue determinado estereo-selectivamente y, por lo tanto, la magnitud del aumento del Escitalopram es desconocido. En consecuencia, estos datos deben ser interpretados con precaución. (ver: Posología y forma de administración).

En insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (Clearance de creatinina: 10-53 ml/min), se ha observado que el citalopram racémico presenta una vida media más larga y un menor incremento de la exposición. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos no han sido estudiadas pero podrían estar elevadas (ver: Posología y forma de administración)

Polimorfismo

Se ha observado que los metabolizadores pobres con respecto a CYP2C19 presentan el doble de la concentración plasmática de Escitalopram como en los metabolizadores amplios. No se observaron cambios significativos de la exposición en los metabolizadores pobres con respecto a CYP2D6 (ver: Posología y forma de administración).

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.

Dra. Jimena M. Durán

Farmacéutica
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.693

Página 2 de 15

Verónica Grimaldi
 Apoderada
 Día: 22/09/15

2349



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
 ARAMIX, comprimidos recubiertos
 Proyecto de prospecto.

Laboratorio
ELEA

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No se ha demostrado aún la seguridad del Escitalopram administrado a dosis mayores de 20 mg/día.

Escitalopram se administra en dosis única diaria y puede ingerirse con o sin alimentos.

Tratamiento del trastorno depresivo mayor

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente.

Generalmente, el efecto antidepressivo se obtiene entre 2 y 4 semanas de tratamiento. El tratamiento de los episodios depresivos requiere de tratamiento inicial así como también, de tratamiento de mantenimiento. Después de la resolución de los síntomas durante el tratamiento inicial, se requiere un período de tratamiento durante por lo menos 6 meses para consolidar la respuesta.

Tratamiento de trastornos de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis única de 5 mg diarios durante la primera semana, antes de incrementar la dosis a 10 mg diarios. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente.

La máxima eficacia en el tratamiento de los trastornos de pánico se alcanza al cabo de 3 meses de tratamiento aproximadamente. Es un tratamiento prolongado.

Tratamiento de la fobia social

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente. Se recomienda continuar el tratamiento durante por lo menos 12 semanas para consolidar la respuesta y, controlar regularmente al paciente para evaluar los beneficios del tratamiento.

Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente. Se recomienda continuar el tratamiento durante por lo menos 12 semanas para consolidar la respuesta y, controlar regularmente al paciente para evaluar los beneficios del tratamiento.

La eficacia de Escitalopram para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada a largo plazo, es decir, durante más de 8 semanas no ha sido evaluada en forma sistemática.

Más allá del período de eficacia establecido en los ensayos clínicos, el médico deberá re evaluar periódicamente a cada paciente en forma individual en caso de considerar la prolongación del tratamiento.

Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo

La dosis de inicio suele ser de 10 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 20 mg al día, según la respuesta individual del paciente. Como el trastorno obsesivo-compulsivo es una enfermedad crónica, los pacientes deben ser tratados durante un período suficiente como para asegurar la ausencia de síntomas. Los beneficios del tratamiento y las dosis deben reevaluarse regularmente.

Posologías Especiales

Pacientes Ancianos (> 65 años de edad)

La farmacocinética de escitalopram puede ser afectada por la edad.

El área bajo la curva y la vida media pueden incrementarse el 50 % en pacientes ancianos.

La velocidad máxima permanece sin modificaciones.

Escitalopram puede producir una prolongación dosis dependiente del intervalo QT del electrocardiograma (ECG).

Por ello, en estos pacientes, se debe considerar una dosis de inicio de 5 mg/día con una dosis máxima recomendada de Aramix® de 10 mg al día.

Niños y adolescentes (< 18 años)

No se recomienda su administración en niños y adolescentes menores de 18 años, pues la seguridad y eficacia del Escitalopram, no ha sido aún investigada en esta población (ver: Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se aconseja administrar con precaución en pacientes con función renal severamente disminuida (clearance de creatinina < 30 mL/min) (ver Farmacocinética).

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co - Directora Técnica
 M.N. 15.693

Verónica Grimaldi
 Apoderada
 E.M. 22092475



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
ARAMIX, comprimidos recubiertos
Proyecto de prospecto.

Laboratorio
ELEA

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética del escitalopram puede ser afectada en pacientes con insuficiencia hepática.
Por ello, en los pacientes con insuficiencia hepática se recomienda una dosis de inicio de Aramix® de 5 mg/día y una dosis máxima diaria de 10 mg/día. ✓

Metabolizadores pobres del CYP2C19

En pacientes con antecedentes conocidos de ser metabolizadores pobres con respecto al CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las primeras dos semanas de tratamiento. La dosis puede incrementarse hasta 10 mg diarios, según la respuesta individual del paciente (ver Farmacocinética).

Discontinuación del tratamiento

Cuando deba interrumpirse el tratamiento con Aramix®, la dosis debe disminuirse de manera gradual durante un período de una a dos semanas, con el fin de evitar posibles reacciones de supresión (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Escitalopram o a alguno de los excipientes.

Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO (IMAO) Tratamiento concomitante con pimozida (ver: Interacciones con otros medicamentos Y otras formas de interacción).

Pacientes con prolongación congénita o preexistente del intervalo QT.

No se debe asociar escitalopram con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT del ECG.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente. Estudios clínicos no mostraron incremento de riesgo de suicidio comparado con placebo en adultos mayores a 24 años de edad; se observó una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparado con placebo en pacientes adultos mayores a 65 años de edad.

Un meta análisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados con placebo en pacientes menores de 25 años. Un seguimiento cercano de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, debería acompañar al tratamiento farmacológico, especialmente, al inicio del tratamiento así como después de un cambio de dosis. Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados. Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más

rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada. La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Se recomienda considerar las siguientes advertencias y precauciones relacionadas con el grupo terapéutico de los ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina).

Pharmaceutica
S.A. - Directora Técnica
M.N. 15.693

Verónica Grimaldi
Apoderada
DNI 22.695.675

2349



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
 ARAMIX, comprimidos recubiertos
 Proyecto de prospecto.

Laboratorio
ELEA

Niños y Adolescentes (menores a 18 años de edad)

Se desaconseja el uso de antidepresivos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. La conducta suicida (intentos de suicidio e ideas de suicidio) y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación), fueron constatadas con más frecuencia en ensayos clínicos con niños, adolescentes y jóvenes (entre 18 y 24 años de edad) tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se decide efectuar el tratamiento, se recomienda una supervisión cuidadosa.

Ansiedad paradójica

Algunos pacientes con trastornos de pánico pueden presentar un aumento de la ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica normalmente desaparece en el plazo de 2 semanas, con la continuación del tratamiento. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico (ver: Posología y forma de administración).

Convulsiones

El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones al iniciar el mismo o si se observa un incremento de la frecuencia del episodio convulsivo (en pacientes con diagnóstico previo de epilepsia). Los ISRS no se deben administrar a pacientes con epilepsia inestable y los pacientes con epilepsia controlada deben ser cuidadosamente monitorizados. El tratamiento con ISRS se debe interrumpir si se observa un aumento de la frecuencia de convulsiones.

Manía

Los ISRS se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. La administración de ISRS se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen una fase maníaca.

Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico, posiblemente debido a la mejoría de los síntomas de depresión. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina y/o de los hipoglucemiantes orales.

Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de ISRS y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por una sensación subjetiva de inquietud molesta y desagradable y por la necesidad de moverse, a menudo acompañadas de dificultad para sentarse o permanecer de pie. Su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes en los que aparece esta sintomatología, el aumento de dosis puede ser perjudicial.

Hiponatremia

Raramente se ha observado hiponatremia, probablemente debida a una inapropiada secreción de la hormona antidiurética, con el uso de los ISRS, la cual generalmente resuelve con la discontinuación del tratamiento. Se recomienda administrar con precaución, especialmente en pacientes en riesgo, tal como en pacientes ancianos, pacientes cirróticos o en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que ocasionen hiponatremia.

Hemorragia

Se han descrito alteraciones del sangrado cutáneo, como equimosis y púrpura con los ISRS. Se recomienda precaución en pacientes tratados con ISRS, especialmente en aquellos tratados concomitantemente con fármacos que afectan la función plaquetaria (p.ej. antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con antecedentes de tendencia al sangrado.

Terapia electroconvulsiva (TEC)

La experiencia clínica sobre la administración concomitante de ISRS y TEC es limitada, por lo que se recomienda precaución.

Inhibidores Selectivos Reversible de la MAO-A

La combinación de Escitalopram con inhibidores selectivos de la MAO-A no está recomendada debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (ver: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Síndrome Serotoninérgico

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co - Directora Técnica
 M.N. 15.693

Verónica Grimaldi
 Acreditada
 DNI 22.695.675

Q

2349



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
ARAMIX, comprimidos recubiertos
Proyecto de prospecto.

Laboratorio
ELEA

Se recomienda administrar con precaución cuando el Escitalopram se utiliza concomitantemente con otros fármacos con efectos serotoninérgicos tal como el sumatriptan y otros triptanos, tramadol y triptofano. Se ha reportado síndrome serotoninérgico, en raras ocasiones, en pacientes que utilizan concomitantemente ISRS con medicamentos serotoninérgicos. La observancia de una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclonus e hipertermia podría indicar el desarrollo de esta condición. De ocurrir, se debe inmediatamente discontinuar el tratamiento con el ISRS y el medicamento serotoninérgico e iniciar un tratamiento sintomático

Hierba de San Juan (también conocido como Hypericum perforatum o Hipérico)

La administración concomitante de ISRS y remedios herbales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento

Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca (ver: Reacciones adversas). En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas durante la suspensión del tratamiento se presentaron en aproximadamente el 25% de los pacientes tratados con escitalopram y en el 15% de los pacientes que utilizaron placebo. El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración del tratamiento, la dosis utilizada y el ritmo de la reducción de dosis. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de suspensión del tratamiento; sin embargo en raras ocasiones se han comunicado casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Normalmente estos síntomas son autolimitados y se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Por lo tanto, es importante tener en cuenta que cuando se suspende el tratamiento con Escitalopram debe reducirse gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o meses según las necesidades de cada paciente (ver Discontinuación del tratamiento en Posología y forma de administración).

Abuso y Dependencia

Estudios en animales sugieren que la posibilidad de incurrir en abuso es baja. Escitalopram no ha sido sistemáticamente estudiado en humanos por su potencial para el abuso, tolerancia o dependencia física. Los datos clínicos y preclínicos no indican que el Escitalopram cause dependencia. De todos modos, se recomienda administrar con precaución en pacientes con antecedentes de abuso de drogas y realizar un estrecho seguimiento de tales pacientes, observando los posibles signos de mal uso o abuso del fármaco (por ejemplo desarrollo de tolerancia, incremento de la dosis, procurar conseguir el fármaco).

Aramix® se debe utilizar con precaución en los pacientes con factores de riesgo para desarrollar "torsión de puntas" (Torsades de Pointes) como por ejemplo: insuficiencia cardíaca congestiva descompensada, infarto agudo de miocardio, bradiarritmias, hipokalemia e hipermagnesemia (por alguna condición patológica o por medicación concomitante).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones farmacodinámicas

Combinaciones contraindicadas.

Inhibidores de la monoamino-oxidasa, irreversible, no selectivo

Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que recibían un ISRS en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa irreversible (IMAO) y en pacientes que han dejado de tomar un ISRS y han iniciado tratamiento con un IMAO. En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico (ver: Reacciones adversas).

Escitalopram no se debe administrar en combinación con un IMAO no selectivo irreversible. El tratamiento con Escitalopram se puede iniciar 14 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO irreversible. Debe respetarse un descanso mínimo de 7 días entre la discontinuación del tratamiento con Escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.

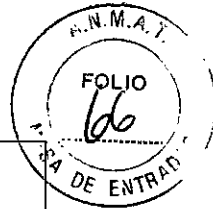
Dra. Jimena M. Durán

Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

Página 6 de 15

Verónica Grimaldi
Apoderada
DNI 22.395.675

2349



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
ARAMIX, comprimidos recubiertos
Proyecto de prospecto.

Laboratorio
ELEA

irreversible.

Pimozida

La co-administración de una única dosis de pimozida 2 mg en pacientes tratados con citalopram racémico 40 mg/día durante 11 días causó aumento del área bajo la curva y el Cmax de pimozida, aunque no fue consistente a lo largo de todo el estudio. La co-administración de pimozida y citalopram resultó en un aumento promedio del intervalo QTc de aproximadamente 10 msegundos. Debido a la interacción observada a bajas dosis de pimozida, la administración concomitante de Escitalopram y pimozida está contraindicada.

Inhibidor selectivo reversible de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con un inhibidor de la MAO-A, como moclobemida no es recomendada (ver: *Contraindicaciones*). Si la combinación fuera necesaria, debería iniciarse con la dosis mínima recomendada y la monitorización clínica debería reforzarse. El tratamiento con Escitalopram puede iniciarse por lo menos un día después de haber discontinuado el tratamiento con el IMAO (IMAR) reversible moclobemida.

Selegilina

En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico.

Medicamento Serotoninérgicos

La administración conjunta con fármacos serotoninérgicos (p.ej. tramadol, sumatriptán) puede provocar un síndrome serotoninérgico.

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo

Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo, por lo cual se recomienda precaución cuando se administra concomitantemente con otros fármacos capaces de disminuirlo (por ejemplo: antidepressivos (tricíclicos, ISRS), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol).

Litio, Triptofano

Se ha informado casos de potenciación de efectos, cuando los ISRS se han administrado con litio o triptofano, por lo que la administración concomitante de ISRS con estos fármacos debe realizarse con precaución.

Hierba de San Juan (Hipérico)

La administración concomitante de ISRS con remedios herbales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver: Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Hemorragia

La administración concomitante de Escitalopram con anticoagulantes orales podría ocasionar efectos anticoagulantes alterados. En consecuencia, se recomienda controlar cuidadosamente a los pacientes que están recibiendo una terapia anticoagulante cuando se inicia o discontinúa el tratamiento con Escitalopram.

La administración concomitante con fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) puede aumentar la tendencia al sangrado (ver: Advertencias y Precauciones Generales de Empleo).

Alcohol

Aunque no es de esperar interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre el Escitalopram y el alcohol, al igual que con otros fármacos psicoactivos, no se aconseja la combinación de Escitalopram con alcohol.

Interacciones farmacocinéticas

Influencia de otros productos medicinales en la farmacocinética del Escitalopram

El metabolismo de Escitalopram está mediado principalmente por CYP2C19. CYP3A4 y CYP2D6 pueden también contribuir en menor grado a su metabolismo. El metabolismo de su mayor metabolito, el S-DCT, parece ser parcialmente catalizado por el CYP2D6. La administración conjunta de fármacos que inhiben el CYP2C19 conduce a un aumento de las concentraciones plasmáticas de Escitalopram. Se recomienda precaución con la utilización conjunta de tales medicamentos, por ejemplo omeprazol. Una reducción de la dosis podría ser necesaria. La administración conjunta de Escitalopram con cimetidina (inhibidor enzimático general moderadamente potente) aumentó las concentraciones plasmáticas del escitalopram (aproximadamente 70%). Por lo tanto, se debe tener precaución en el nivel superior del intervalo de dosis de Escitalopram cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de CYP2C19 (por

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.

Dra. Jimena M. Durán

Farmacéutica

Cc. - Directora Técnica

M.N. 15.693

Verónica Grimaldi

Apoderada

DN1 22.095.675

Q

2349



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
ARAMIX, comprimidos recubiertos
Proyecto de prospecto.

Laboratorio
ELEA

ejemplo: omeprazol, fluoxetina, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) y con cimetidina. Una reducción de la dosis de Escitalopram podría ser necesaria sobre la base de un criterio clínico. La administración conjunta con ketoconazol (potente inhibidor de CYP3A4) no modificó la farmacocinética del escitalopram.

Efecto del Escitalopram en la farmacocinética de otros fármacos

Escitalopram es un inhibidor moderado de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando se administren conjuntamente otros fármacos cuyo metabolismo sea catalizado por esta enzima, y que tienen un rango terapéutico estrecho tal como flecaínida, propafenona y metoprolol, o algunos fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central que son metabolizados principalmente por la CYP2D6, por ejemplo antidepresivos como la desipramina, clomipramina y nortriptilina o, antipsicóticos como la risperidona, tioridazina y haloperidol. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación. La co-administración de Escitalopram con desipramina o metoprolol duplicó las concentraciones plasmáticas de estos sustratos de la CYP2D6. Estudios *in vitro* han demostrado que Escitalopram puede ocasionar una débil inhibición del CYP2C19. Se recomienda precaución en la utilización concomitante de fármacos que son metabolizados por CYP2C19.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD

Basado en los resultados de los estudios de toxicidad en reproducción (segmento I, II y III), no existe especial preocupación por el uso de Citalopram racémico en mujeres fértiles. Citalopram racémico aparece en la leche en pequeñas concentraciones.

Estudios de embriotoxicidad en ratas con dosis de 56 mg/kg/día, la cual ocasiona toxicidad maternal demostró anomalía ósea en la región de la columna vertebral y costillas. "Año de la Seguridad Vial"

El nivel plasmático maternal resultó 2-3 veces la concentración terapéutica en el hombre. Citalopram racémico no tuvo efectos sobre la fertilidad, el embarazo y el desarrollo postnatal en ratas pero disminuyó el peso de las crías al nacimiento. Citalopram y sus metabolitos alcanzaron concentraciones fetales 10-15 veces el nivel plasmático maternal. La experiencia clínica del uso en mujeres embarazadas y durante la lactancia es limitada.

Citalopram racémico no posee potencial mutagénico ni carcinogénico.

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de Escitalopram durante el embarazo.

Se observó efectos embriotóxicos en estudios de toxicidad reproductiva en ratas pero no se observó ningún aumento en la incidencia de malformaciones. El riesgo en humanos es desconocido. Por lo tanto, Aramix no se debe administrar a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario y, sólo tras una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio.

El uso de ISRS durante el tercer trimestre del embarazo puede ocasionar efectos tales como trastornos neuro-conductuales en el recién nacido.

Los siguientes efectos se reportaron en neonatos de madres a las que se les administró ISRS hasta el momento del nacimiento: distress respiratorio, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura corporal, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hiperreflexia. Estos podrían indicar efectos serotoninérgicos como así también síndrome de supresión. La administración de los ISRS no deben ser discontinuados abruptamente si son utilizados durante el embarazo.

Lactancia

Escitalopram puede ser excretado a través de la leche materna. Las mujeres en período de lactancia no deben ser tratadas con Aramix o la lactancia debe ser discontinuada.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

Escitalopram no altera ni la función intelectual ni el rendimiento psicomotor. No obstante, al igual que otros fármacos psicoactivos, se recomienda advertir a los pacientes sobre su capacidad para manejar vehículos u operar maquinarias.

EVENTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana del tratamiento y habitualmente disminuyen en intensidad y frecuencia con la continuación del tratamiento.

Tras la administración prolongada, la interrupción abrupta de los ISRS puede ocasionar reacciones de supresión en algunos pacientes. Aunque estas reacciones de supresión pueden producirse al

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.

Dra. Ilmea M. Durán

Farmacéutica

Co. Directora Técnica

M.N. 15.693

Página 8 de 15

Verónica Grimaldi
Apoderada
DNI 22.695.675

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
ARAMIX, comprimidos recubiertos
Proyecto de prospecto.

Laboratorio
ELEA

interrumpir el tratamiento, los datos clínicos y preclínicos disponibles no indican que los ISRS causen dependencia.

Se ha observado en algunos pacientes reacciones de supresión (mareos, jaquecas y náuseas) después de la discontinuación abrupta del tratamiento con Escitalopram y, también con Citalopram. Estos síntomas son leves y auto-limitantes. Para evitar estas reacciones de supresión se recomienda discontinuar el tratamiento de manera gradual durante 1-2 semanas.

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas más frecuentemente con Escitalopram que con placebo, en estudios doble ciego controlados con placebo. Las frecuencias especificadas no están corregidas respecto al placebo.

Sistema / Órgano	Frecuencia	Evento adverso
Sangre y linfáticos	Desconocida	Trombocitopenia
Sistema inmune	Rara (>1/10000 a <1/1000)	Reacción anafiláctica
Sistema endócrino	Desconocida	Secreción inadecuada de hormona antidiurética
Metabolismo y estado nutricional	Frecuente (>1/100 a <1/10)	Disminución del apetito / aumento del apetito / aumento del peso
	Poco frecuente (>1/1000 a <1/100)	Disminución del peso
	Desconocido	Hiponatremia / anorexia
Comportamiento	Frecuente (>1/100 a <1/10)	Ansiedad / agitación / sueño anormal / disminución de la libido (ambos sexos) / anorgasmia (mujeres)
	Poco frecuente (>1/1000 a <1/100)	Bruxismo / agitación / nerviosismo / pánico / confusión
	Rara (>1/10000 a <1/1000)	Agresión / despersonalización / alucinaciones
	Desconocida	Manía / eventos relacionados al suicidio (ideación, comportamiento suicida)
Sistema Nervioso Central	Frecuente (>1/100 a <1/10)	Insomnio / somnolencia / mareos / parestesia / temblor
	Poco frecuente (>1/1000 a <1/100)	Trastornos del sabor / trastornos del sueño / síncope
	Rara (>1/10000 a <1/1000)	Síndrome serotoninérgico
	Desconocida	Disquinesia / alteración del movimiento / convulsión / acatisia / inquietud psicomotora
Ocular	Poco frecuente (>1/1000 a <1/100)	Midriasis / visión anormal /
Auditivo y vestibular	Poco frecuente (>1/1000 a <1/100)	Acúfeno
Cardiovascular	Poco frecuente (>1/1000 a <1/100)	Taquicardia
	Rara (>1/10000 a <1/1000)	Bradicardia
	Desconocida	Prolongación del intervalo Q-T

Lab. ELEA S.A.C. Desconocida

Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co. Directora Técnica
M.N. 15.693

Página 9 de 15

Verónica Grimaldi
Apoderada
DNI 22.693.675



234 g

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A. ARAMIX, comprimidos recubiertos Proyecto de prospecto.		Laboratorio ELEA
		hipotensión ortostática
Respiratoria y mediastino	Frecuente (>1/100 a <1/10)	Sinusitis / bostezos
	Poco frecuente (>1/1000 a <1/100)	Epistaxis
Gastrointestinal	Muy frecuente (>1/10)	Náuseas
	Frecuente (>1/100 a <1/10)	Diarrea / constipación / vómitos / sequedad bucal
	Poco frecuente (>1/1000 a <1/100)	Hemorragia gastrointestinal
Hepato – biliar	Desconocida	Hepatitis / alteración de las pruebas de función hepática
Dermatológicas	Frecuente (>1/100 a <1/10)	Incremento de la sudoración
	Poco frecuente (>1/1000 a <1/100)	Urticaria / alopecia / rash / prurito
	Desconocida	Equimosis / angioedema
Musculoesquelético	Frecuente (>1/100 a <1/10)	Artralgia / mialgia
Genito urinarias	Frecuente (>1/100 a <1/10)	Trastorno de eyaculación / disfunción sexual eréctil
	Poco frecuente (>1/1000 a <1/100)	Metrorragia / menorragia
	Desconocida	Retención urinaria / galactorrea / priapismo
Generales	Frecuente (>1/100 a <1/10)	Fatiga / pirexia
	Poco frecuente (>1/1000 a <1/100)	Edema

Casos de ideación de suicidio y comportamiento suicida reportados durante la terapia con Escitalopram o tempranamente después de la discontinuación del tratamiento (ver: Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Se han registrado casos de prolongación del QT durante el período de post comercialización, predominantemente en pacientes con enfermedad cardíaca previa. En un estudio doble ciego, controlado con placebo en sujetos sanos, el cambio sobre la línea de base en el QT (corrección de Fridericia) fue de 4.3 msec con la dosis de 10 mg/día y de 10.7 msec con una dosis de 30 mg/ día.

Estudios epidemiológicos, principalmente realizados en pacientes mayores de 50 años de edad que estaban recibiendo ISRSS y antidepresivos tricíclicos mostraron un incremento de fractura ósea. El mecanismo relacionado a este evento es desconocido.

SOBREDOSIS

Toxicidad

Se reportó la ingestión de dosis de 190 mg de Escitalopram sin síntomas graves observados.

Síntomas

Síntomas de sobredosificación con citalopram racémico (> 600 mg): mareos, temblor, agitación, somnolencia, estupor, convulsiones, taquicardia, cambios en el segmento ST-T del ECG, ensanchamiento del complejo QRS, intervalo QT prolongado, arritmias, depresión respiratoria, vómitos, rhabdomiolisis, acidosis metabólica, hipocalcemia. Es previsible que la sobredosificación con Escitalopram presente la misma sintomatología.

Tratamiento

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.

Dra. Jimena M. Durán

Farmacéutica

Cp. - Directora Técnica

M.N. 15.693

Página 10 de 15

Verónica Grimaldi
Apoderada
DNI 22.385.675

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
 ARAMIX, comprimidos recubiertos
 Proyecto de prospecto.

Laboratorio
ELEA

No existe un antídoto específico. Se recomienda establecer y mantener la permeabilidad de las vías aéreas, asegurar la oxigenación adecuada y la función respiratoria. El lavado gástrico se debe realizar lo antes posible tras la ingestión oral del medicamento. Se recomienda controlar los signos vitales y cardíacos además de establecer las medidas de apoyo sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Opcionalmente otros Centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente de 25 °C. Variación admitida entre 15 y 30 °C.

PRESENTACIONES

ARAMIX 10 mg, en envases de 15 y 30 comprimidos recubiertos

ARAMIX 20 mg, en envases de 15 y 30 comprimidos recubiertos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 52.178

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.

Sanabria 2353, CABA

Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico

Fecha de la última revisión:...../...../.....

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.

Dra. Jimena M. Durán

Farmacéutica

Co - Directora Técnica

M.N. 15.693

Verónica Ormoldi
 Apoderada
 DNI 22.093.675