



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

DISPOSICIÓN Nº **0388**

BUENOS AIRES, **22 ENE 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002451-12-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ZENVAS / ESCITALOPRAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10 mg - 20 mg, aprobada por Certificado Nº 55.307.

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 Nº: 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

9

M3



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

DISPOSICIÓN N° **038** E

Que a fojas 189 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 ZENVAS / ESCITALOPRAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10 mg – 20 mg, aprobada por Certificado N° 55.307 y Disposición N° 6449/09, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 144 a 188.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6449/09 los prospectos autorizados por las fojas 144 a 158, 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

M3



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

DISPOSICIÓN Nº **0388**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.307 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - 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 Nº 1-0047-0000-002451-12-7

DISPOSICIÓN Nº

js

0388


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







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° **0388** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.307 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6449/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019352-08-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 8264/11.-	Prospectos de fs. 144 a 188, corresponde desglosar de fs. 144 a 158.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM



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

a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
55.307 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **22 ENE 2013**, del mes
de.....

Expediente N° 1-0047-0000-002451-12-7

DISPOSICIÓN N° **0388**

js

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

PROYECTO DE PROSPECTO**ZENVAS® 10 y 20 mg
Escitalopram
Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina

Expendio Bajo Receta Archivada

Tendencia suicida y fármacos antidepresivos

Los antidepresivos aumentaron el riesgo comparado con placebo de la ideación y del comportamiento suicidas (tendencia suicida) en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios a corto plazo sobre trastorno depresivo mayor y sobre otros trastornos psiquiátricos. Cualquier persona que considere el uso de Escitalopram o cualquier otro antidepresivo en un niño, un adolescente o un adulto joven, debe sopesar este riesgo con la necesidad clínica. Los estudios a corto plazo no demostraron un aumento en el riesgo de la tendencia suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción del riesgo con los antidepresivos comparados con el placebo en los adultos de 65 años o más. La depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos por sí mismos se asocian a aumentos en el riesgo de suicidio. A los pacientes de todas las edades que comiencen un tratamiento con antidepresivos se los debe monitorear adecuadamente y se los debe observar minuciosamente en busca de empeoramiento clínico, tendencia suicida o cambios inusuales en comportamiento. Se debe aconsejar a familiares y cuidadores que son necesarias la observación minuciosa y la comunicación con el médico. Escitalopram no está aprobado para el uso en pacientes pediátricos.

COMPOSICION

Cada Comprimido Recubierto de **ZENVAS® 10** contiene: Escitalopram (Como Escitalopram Oxalato) 10 mg. Excipientes: Almidón de Maíz; Copovidona; Celulosa microcristalina; Carboximetilcelulosa reticulada; Estearato de magnesio; Lactosa; Opadry II YS-30-18056 White; Opadry II YS-19-19054 Clear.

Cada Comprimido Recubierto de **ZENVAS® 20** contiene: Escitalopram (Como Escitalopram Oxalato) 20 mg. Excipientes: Almidón de maíz; Copovidona; Celulosa microcristalina; Carboximetilcelulosa reticulada; Estearato de magnesio; Lactosa; Opadry II YS-30-18056 White; Opadry II YS-19-19054 Clear.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: N06 A B10.

Antidepresivo, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.

INDICACIONES**ZENVAS®** está indicado para el tratamiento de:

- Trastorno depresivo mayor (según DSM-IV).
- Trastorno de angustia (Trastorno de pánico) con o sin agorafobia (según DSM-IV).
- Trastorno de ansiedad social (Fobia social) (según DSM-IV).
- Trastorno de ansiedad generalizada (según DSM-IV).
- Trastorno obsesivo-compulsivo (según DSM-IV).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**

13



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Mecanismo de acción

ZENVAS[®] contiene como principio activo Escitalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (5-HT), con una alta afinidad por el sitio primario de unión. También se une a un sitio alostérico del transportador de la serotonina, con una afinidad 1000 veces menor. 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 carece de o tiene una baja afinidad por receptores como 5-HT_{1A}, 5-HT₂, receptores dopaminérgicos D₁ y D₂, alfa-1 y alfa-2 adrenérgicos, betaadrenérgicos, histaminérgicos H₁, colinérgicos muscarínicos, benzodiazepínicos y opioides.

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.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La absorción es casi completa e independiente de la ingestión de alimentos. La concentración plasmática máxima tras dosis múltiples se alcanza en un tiempo medio de 4 horas. Al igual que para el citalopram, la biodisponibilidad del Escitalopram es de alrededor del 80%.

Distribución

El volumen aparente de distribución 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 tras dosis múltiples es de 30 horas y el *clearance* plasmático 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 de confianza: 20 a 125 nmol/l) se alcanzan con una dosis diaria de 10 mg.

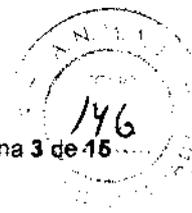
Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Escitalopram se elimina más lentamente en estos pacientes que en los pacientes jóvenes. La exposición sistémica (área bajo la curva - biodisponibilidad) es de alrededor del 50% mayor en personas ancianas respecto a voluntarios jóvenes (ver "Posología-Modo de administración").

Función hepática reducida

El Escitalopram no ha sido estudiado en pacientes con función hepática reducida. La vida media del citalopram racémico fue aproximadamente dos veces mayor (83 *versus* 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 estereoselectivamente y, por lo tanto, la magnitud del aumento del Escitalopram es desconocida. En consecuencia, estos datos deben ser interpretados con precaución (ver "Posología- Modo de administración").

MB



Función renal reducida

En pacientes con función renal disminuida (*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- Modo de administración").

Polimorfismo

En los individuos considerados metabolizadores lentos sobre la base de la actividad CYP2C19, la concentración plasmática de Escitalopram asciende al doble de la observada en los metabolizadores amplios. No se observaron cambios significativos de la exposición en los metabolizadores pobres con respecto a CYP2D6 (ver "Posología- Modo de administración").

Datos pre-clínicos de seguridad

No se realizó la batería convencional de estudios preclínicos con Escitalopram porque los estudios de extrapolación toxicológicos y toxicocinéticos realizados en ratas con Escitalopram y citalopram mostraron un perfil similar. En consecuencia, toda la información de citalopram puede ser extrapolada a Escitalopram.

En estudios toxicológicos comparativos en ratas, Escitalopram y citalopram causaron toxicidad cardíaca, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, después del tratamiento durante varias semanas y cuando se utilizaron dosis que causaron toxicidad general. La cardiotoxicidad pareció correlacionarse con las concentraciones plasmáticas máximas que con las exposiciones sistémicas (AUC). Las concentraciones plasmáticas máximas del nivel sin efecto fueron muy superiores (8 veces) a las alcanzadas en el uso clínico, mientras que el AUC para Escitalopram sólo fue 3 a 4 veces superior que la exposición alcanzada en el uso clínico. Para citalopram los valores de AUC para el enantiómero S fueron 6 a 7 veces superiores a la exposición alcanzada en el uso clínico. Los hallazgos probablemente se relaciona con una influencia exagerada sobre aminas biogénicas, por Ej. secundarias a efectos farmacológicos primarios, dando como resultado efectos hemodinámicos (reducción del flujo coronario) e isquemia. No obstante, el mecanismo exacto de cardiotoxicidad en ratas no está claro. La experiencia clínica con citalopram, y la experiencia de ensayos clínicos con Escitalopram, no indica que estos hallazgos tengan una correlación clínica.

Se ha observado un contenido aumentado de fosfolípidos en algunos tejidos, por Ej. pulmones, epidídimos e hígado, después del tratamiento durante períodos más prolongados con Escitalopram y con citalopram en ratas. Los hallazgos en epidídimos e hígado se observaron en exposiciones similares a las exposiciones en el hombre. El efecto es reversible tras la interrupción del tratamiento. Se ha observado acumulación de fosfolípidos (fosfolipidosis) en animales relacionada con muchos medicamentos catiónicos anfifílicos. Se desconoce si este fenómeno tiene alguna relevancia significativa para el hombre.

En el estudio de toxicidad en el desarrollo en la rata se observaron efectos embriotóxicos (peso fetal reducido y retraso reversible de la osificación) con exposiciones en términos de AUC superiores a la exposición alcanzada durante la utilización clínica. No se observó aumento en la frecuencia de malformaciones. Un estudio pre- y postnatal demostró supervivencia reducida durante el período de lactancia con exposiciones en términos de AUC superiores a la exposición alcanzada durante el uso clínico.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

No se ha demostrado aún la seguridad del Escitalopram administrado en dosis superiores a 20 mg diarios.

ZENVAS® 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.

M3

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12281
AstraZeneca S.A.



Generalmente, el efecto antidepresivo se obtiene entre las 2 y 4 semanas de tratamiento. El tratamiento de los episodios depresivos requiere de tratamiento inicial así como también, de mantenimiento.

Después de la resolución de los síntomas durante el tratamiento inicial, generalmente se requiere un período de tratamiento durante por lo menos 6 meses para consolidar la respuesta.

Tratamiento del trastorno 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 del trastorno 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. El tratamiento a largo plazo en pacientes respondedores se ha estudiado durante 6 meses y puede considerarse de forma individualizada para la prevención de recaídas; los beneficios del tratamiento deben reevaluarse regularmente. El trastorno de ansiedad social es una terminología diagnóstica bien definida de una patología específica que no debe confundirse con la timidez excesiva. El tratamiento farmacológico sólo está indicado en el caso de que el trastorno interfiera significativamente con las actividades profesionales y sociales.

No se ha evaluado el lugar que ocupa este tratamiento en comparación con la terapia cognitivo-conductual. El tratamiento farmacológico es parte de una estrategia terapéutica general.

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.

El tratamiento a largo plazo en pacientes respondedores se ha estudiado durante al menos 6 meses en pacientes que recibieron 20 mg al día. Los beneficios y la dosis del tratamiento deben reevaluarse regularmente (ver Características Farmacológicas).

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

Trastorno obsesivo-compulsivo

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg diarios.

Dado que el TOC 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 a intervalos regulares (ver Características Farmacológicas).

Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad)

Se debe considerar iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis usualmente recomendada y una dosis máxima de 10 mg (ver Farmacocinética).

Niños y adolescentes (< 18 años)

No se recomienda su administración en niños y adolescentes menores de 18 años, pues la seguridad y la eficacia del Escitalopram, no han sido aún investigadas en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal

M3

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



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").

Pacientes con insuficiencia hepática

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg durante las 2 primeras semanas de tratamiento, siendo la dosis máxima de 10 mg (ver "Farmacocinética").

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 dos primeras 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 ZENVAS[®], 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").

En caso de que aparezcan síntomas que el paciente no pueda tolerar después de una disminución de dosis o durante la retirada del tratamiento, debe valorarse la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a una velocidad más gradual.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Escitalopram o a alguno de los excipientes de la formulación.

Pacientes con prolongación congénita del QT, QT prolongado preexistente o que estén medicados con otros fármacos que prolonguen el QT.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (inhibidores de la MAO) no selectivos, irreversibles está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con agitación, temblor, hipertermia, etc. (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

La combinación de Escitalopram con inhibidores reversibles de la MAO-A (por Ej. moclobemida) o el inhibidor de la MAO no selectivo reversible, linezolid, está contraindicada debido al riesgo de aparición de un síndrome serotoninérgico (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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:

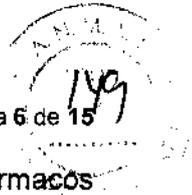
- que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos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

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio

Los pacientes con trastorno depresivo mayor, tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar el empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideación y comportamiento suicidas (sucidalidad) o cambios inusuales en el comportamiento, ya sea que estén o no tomando medicamentos antidepresivos, y este riesgo puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido, tanto de la depresión como de ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos son en sí mismos los predictores más fuertes de suicidio. Ha habido una preocupación por muchos años, sin embargo, de que los antidepresivos pudieran ejercer algún rol en la inducción del empeoramiento de la depresión y la aparición de la tendencia suicida en ciertos pacientes durante las fases tempranas del tratamiento. Los análisis globales de ensayos a corto plazo de los fármacos antidepresivos (inhibidores selectivos de la

ms

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



recaptación de serotonina y otros) controlados contra placebo demostraron que estos fármacos aumentan el riesgo del pensamiento y del comportamiento suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (edades 18-24) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

Dichos estudios no mostraron un aumento del riesgo de suicidalidad con antidepresivos comparado con placebo en adultos mayores a 24 años y hubo una reducción de la suicidalidad en los tratados con antidepresivos, en comparación con placebo, en adultos mayores de 65 años.

Los análisis globales de ensayos controlados contra placebo en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 ensayos a corto plazo con 9 fármacos antidepresivos y 4.400 pacientes tratados. Los análisis globales de ensayos controlados contra placebo en adultos con trastorno depresivo mayor u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 ensayos a corto plazo (con una duración media de dos meses) de 11 fármacos antidepresivos con 77.000 pacientes tratados. Hubo una considerable variación en el riesgo de presentar suicidalidad para los distintos fármacos pero tendiendo al aumento en los pacientes más jóvenes para casi todos los fármacos antidepresivos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de suicidalidad entre las diferentes indicaciones con la más alta incidencia en el trastorno depresivo mayor. Sin embargo, las diferencias del riesgo (fármaco versus placebo) se mantuvieron estables para los grupos etarios y para todas las indicaciones. Estas diferencias del riesgo (diferencia fármaco versus placebo en el número de casos de suicidalidad por 1.000 pacientes tratados) están incluidas en la Tabla 1.

<i>Rango de edad</i>	<i>Diferencia fármaco-placebo en número de casos de suicidalidad por 1.000 pacientes tratados</i>
	<i>Incremento relacionado con el fármaco</i>
< 18	14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales
	<i>Disminución relacionada con el fármaco</i>
25-64	1 caso menos
> 65	6 casos menos

Ningún suicidio ocurrió en los ensayos pediátricos. Hubo suicidios en los ensayos de adultos pero en un número no suficiente para alcanzar alguna conclusión sobre el efecto de los fármacos sobre el suicidio.

No se conoce si el riesgo de suicidalidad se extiende en el uso por tiempo prolongado, por ejemplo luego de varios meses de tratamiento. Sin embargo, hay sustancial evidencia en estudios clínicos de mantenimiento en adultos con depresión, comparados con placebo, de que el uso de antidepresivos puede postergar la recurrencia de la depresión.

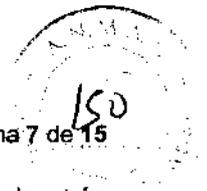
Todos los pacientes que inicien un tratamiento con antidepresivos por cualquier indicación deben ser apropiadamente monitoreados y observados minuciosamente en busca de empeoramiento clínico, suicidalidad y cambios inusuales en la conducta, especialmente durante los primeros meses de tratamiento farmacológico o toda vez que se aumente o disminuya la dosis.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS 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.

En pacientes cuya depresión empeorara en forma sostenida, o en quienes hubieran aparecido tendencia suicida o síntomas que podrían ser precursores de empeoramiento de la depresión o de suicidalidad, especialmente si los síntomas son severos, de comienzo abrupto o no eran parte de los síntomas de inicio del paciente, deberá considerarse el cambio de régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de la discontinuación del tratamiento.

MB

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.



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.

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 descritos 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.

Se debe prescribir ZENVAS[®] por la menor cantidad de comprimidos recubiertos que se corresponda con un buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Detección de pacientes con trastorno bipolar

Un episodio depresivo importante puede ser la forma de presentación inicial del trastorno bipolar. Se acepta generalmente (si bien no se ha establecido en ensayos controlados) que tratar tal episodio con un antidepresivo solo puede aumentar la probabilidad de precipitar un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas mencionados anteriormente es indicativo de tal conversión. No obstante, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en riesgo de padecer un trastorno bipolar; tal investigación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluidos los antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Se debe tener en cuenta que ZENVAS[®] no está aprobado para ser usado en el tratamiento de la depresión bipolar.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecidas (ver "Posología – Modo de administración").

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

Niños y adolescentes (menores a 18 años de edad)

No deberá utilizarse en menores de 18 años. La conducta relacionada con el suicidio (pensamientos e ideación suicida) y la hostilidad, fueron constatadas con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo.

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, durante la continuación del tratamiento. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico (ver "Posología– Modo de administración").

Convulsiones

El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones. 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 en la frecuencia de las 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 maniaca.

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 antidiabéticos orales.

MS

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

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 se resuelve al discontinuar el tratamiento. Se recomienda administrar con precaución, especialmente en pacientes de riesgo, tales como ancianos, pacientes cirróticos o en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que ocasionen hiponatremia.

Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de ISRS/IRSN 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 incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En pacientes en los que aparece esta sintomatología, el aumento de dosis puede ser contraproducente.

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 (por ej.: antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), 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 Reversibles 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

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 triptófano.

Se ha reportado síndrome serotoninérgico, en raras ocasiones, en pacientes que utilizan concomitantemente ISRS con medicamentos serotoninérgicos. La aparición de una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclonía e hipertermia podría indicar el desarrollo de este cuadro. De ocurrir, se debe inmediatamente discontinuar el tratamiento con ISRS y el medicamento serotoninérgico e iniciar un tratamiento sintomático.

Hierba de San Juan (también conocida como Hipérico, Corazoncillo)

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

Enfermedad coronaria

Debido a la limitada experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad coronaria (ver Características Farmacológicas).

Reacciones de Supresión

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). Los eventos adversos observados en los ensayos clínicos 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,

MB

palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Generalmente estos síntomas son leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en intensidad.

Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de suspensión del tratamiento; pero 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 puede ser prolongada (2-3 meses o más). Por lo tanto, es importante tener en cuenta que cuando se suspende el tratamiento con Escitalopram, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de varias semanas o meses según las necesidades de cada paciente (ver Posología y modo 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 preclínicos y clínicos disponibles no indican que 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).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones farmacodinámicas

Combinaciones contraindicadas:

Inhibidores no selectivos de la MAO

Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que recibían un ISRS en combinación con un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO), y también 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. El tratamiento con Escitalopram se puede iniciar 14 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO irreversible y como mínimo un día después de interrumpir el tratamiento con el IMAO reversible (IMAR) moclobemida. Debe respetarse un descanso mínimo de 7 días entre la discontinuación del tratamiento con Escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO o un IMAR.

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 está contraindicada (ver sección 4.3). Si la combinación se estima necesaria, debe iniciarse a la dosis mínima recomendada y debe reforzarse el seguimiento clínico.

Inhibidor no selectivo reversible de la MAO (linezolid)

El antibiótico linezolid es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y no debería administrarse a pacientes tratados con Escitalopram. Si la combinación se estima necesaria, debería darse a mínimas dosis y bajo estrecha monitorización clínica (ver sección 4.3).

Inhibidor selectivo irreversible de la MAO-B (selegilina)

En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. Se han administrado con seguridad dosis de selegilina de hasta 10 mg al día, conjuntamente con citalopram racémico.

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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 milisegundos. Debido a la interacción observada a bajas dosis de pimozida, la administración

M3

concomitante de Escitalopram y pimozida está contraindicada.

Combinaciones que requieren precauciones para su empleo:

La administración conjunta con fármacos serotoninérgicos (por ej.: tramadol, sumatriptan y otros triptanos) puede provocar un síndrome serotoninérgico.

Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo, por lo cual se recomienda precaución cuando se administra concomitantemente con otros fármacos capaces de disminuirlo.

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

La administración concomitante de ISRS con medicamentos fitoterápicos que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas.

La administración concomitante de Escitalopram con anticoagulantes orales puede alterar la acción anticoagulante de estos últimos. En consecuencia, se recomienda controlar cuidadosamente a los pacientes que están recibiendo una terapia anticoagulante cuando se inicia o discontinúa el tratamiento con Escitalopram.

Aunque no cabe 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. También CYP3A4 y CYP2D6 pueden contribuir en menor grado a su metabolismo. El metabolismo de su mayor metabolito, el S-DCT (Escitalopram desmetilado), parece ser parcialmente catalizado por el CYP2D6.

La administración conjunta de Escitalopram con 30 mg de omeprazol (inhibidor de la CYP2C19) una vez al día, resulta en un aumento moderado (aproximadamente del 50%) de las concentraciones en plasma de Escitalopram.

La administración conjunta de Escitalopram con 400 mg de cimetidina (inhibidor general de enzimas de moderada potencia) resultó en un aumento moderado (aproximadamente del 70%) de las concentraciones en plasma de Escitalopram. Debe tenerse precaución cuando se administra Escitalopram en combinación con cimetidina. Se puede requerir un ajuste en la dosis.

Además, debe tenerse cuidado cuando se utiliza Escitalopram concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 (ej. omeprazol, esomeprazol, fluoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Se puede requerir una reducción en la dosis de Escitalopram basándose en el monitoreo de los efectos adversos durante el tratamiento concomitante.

Efecto del Escitalopram en la farmacocinética de otros fármacos

El Escitalopram es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando se administren conjuntamente otros fármacos que se metabolizan por esa enzima y que posean un rango terapéutico estrecho tal como flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se utiliza en fallas cardíacas), 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 coadministración de Escitalopram con desipramina o metoprolol duplicó las concentraciones plasmáticas de estos dos sustratos de la CYP2D6.

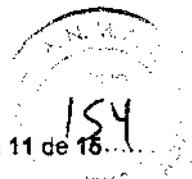
Estudios in vitro han demostrado que Escitalopram puede ocasionar una débil inhibición de CYP2C19. Se recomienda precaución en la utilización concomitante de fármacos que son metabolizados por CYP2C19.

Carcinogénesis, Mutagénesis 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 Escitalopram racémico en mujeres fértiles. Escitalopram racémico aparece en la leche en pequeñas concentraciones.

M3

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



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

Embarazo

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

Se observaron 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, **ZENVAS[®]** no se debe administrar a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario y sólo tras una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo.

Los neonatos deben ser monitoreados si el uso maternal de **ZENVAS[®]** continúa hasta las últimas etapas del embarazo, particularmente el tercer trimestre. La administración de los ISRS no debe ser discontinuada abruptamente si son utilizados durante el embarazo.

Los siguientes efectos se reportaron en neonatos de madres a las que se les administró ISRS hasta el momento del nacimiento: distrés respiratorio, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura corporal, dificultades en la alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, cianosis, temblores, inquietud, irritabilidad, letargo, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos podrían indicar efectos serotoninérgicos como así también síndrome de supresión. En la mayoría de los casos, si hubiera complicaciones, estas comienzan inmediatamente (<24 horas) luego del parto.

Datos epidemiológicos han indicado que el uso de ISRS en el embarazo, particularmente en el embarazo avanzado, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). El riesgo observado fue aproximadamente de 5 casos por 1000 embarazos. En la población general se producen de 1 a 2 casos de HPPN por 1000 embarazos.

Lactancia

Escitalopram puede ser excretado a través de la leche materna. Las mujeres en período de lactancia no deben ser tratadas con Escitalopram, salvo que la lactancia sea discontinuada.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

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 la posibilidad de que se afecte su capacidad para manejar vehículos u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

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

Se han 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 autolimitados. 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.

MB

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12267
AstraZeneca S.A.

Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$) o desconocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Efecto Adverso
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Desconocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Rara	Reacción anafiláctica
Trastornos endócrinos	Desconocida	Secreción inadecuada de ADH
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuente	Apetito disminuido, apetito aumentado, peso aumentado
	Poco Frecuente	Peso disminuido
	Desconocida	Hiponatremia, anorexia ²
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad, inquietud, sueños anormales Mujeres y hombres: libido disminuida Mujeres: anorgasmia
	Poco Frecuente	bruxismo, agitación, nerviosismo, crisis de angustia, estado confusional
	Rara	agresión, despersonalización, alucinación
	Desconocida	Manía, ideación suicida, comportamiento suicida ¹
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Insomnio, somnolencia, mareo, parestesia, temblor
	Poco Frecuente	Alteración del gusto, trastorno del sueño, síncope
	Rara	Síndrome serotoninérgico
	Desconocida	Disquinesia, trastorno del movimiento, convulsión, inquietud psicomotora /acatisia ²
Trastornos oculares	Poco Frecuente	Midriasis, deterioro visual
Trastornos del oído y el laberinto	Poco Frecuente	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Poco Frecuente	Taquicardia
	Rara	Bradicardia
	Desconocida	Intervalo QT del electrocardiograma

M3

CLAUDIA BRUNO MAGNASCIO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Efecto Adverso
		prolongado
Trastornos vasculares	Desconocida	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Sinusitis, bostezos
	Poco Frecuente	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea, estreñimiento, vómitos, boca seca
	Poco Frecuente	Hemorragias gastrointestinales (incluida hemorragia rectal)
Trastornos hepatobiliares	Desconocida	Hepatitis, Prueba anormal de función hepática
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Sudoración aumentada
	Poco Frecuente	Urticaria, alopecia, erupción, prurito
	Desconocida	Equimosis, angioedemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Desconocida	Retención urinaria
Trastornos del sistema reproductor y la mama	Frecuente	Hombres: trastorno de la eyaculación, impotencia
	Poco Frecuente	Mujeres: metrorragia, menorragia
	Desconocida	Galactorrea Hombres: priapismo
Trastornos generales y del sitio de administración	Frecuente	Fatiga, pirexia
	Poco Frecuente	Edema

¹ Se han comunicado casos de ideas suicidas y conductas suicidas durante el tratamiento con Escitalopram o poco después de la discontinuación del tratamiento (ver Advertencias y Precauciones)

² Estos acontecimientos se han notificado para la clase terapéutica de los ISRSs

Se han notificado casos de prolongación del QT durante el período de post-comercialización, predominantemente en pacientes con enfermedad cardiaca pre-existente. En un estudio de ECG doble-ciego y controlado con placebo en voluntarios sanos, el cambio en el QTc desde las condiciones iniciales (corrección Fridericia) fue de 4,3 mseg a la dosis de 10 mg/día y de 10,7 mseg a la dosis de 30 mg/día.

Estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de 50 o más años de edad, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo subyacente de este riesgo es desconocido.

Las siguientes reacciones adversas corresponden al grupo terapéutico de los ISRS:

Alteraciones cardiovasculares: Hipotensión postural.

Alteraciones del metabolismo y de la nutrición: Hiponatremia, secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Molestias oculares: Visión anormal.

Alteraciones gastrointestinales: Náuseas, vómitos, sequedad de boca, diarrea y anorexia.

Alteraciones generales: Insomnio, mareos, fatiga, somnolencia, reacciones anafilácticas.

M3

CLAUDIA BRUNO MAGNASCIO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



Alteraciones hepato-biliares: Pruebas de función hepática alteradas.

Alteraciones músculo-esqueléticas: Artralgia, mialgia.

Alteraciones neurológicas: Convulsiones, temblor, alteraciones del movimiento, síndrome serotoninérgico (caracterizado por la aparición repentina de cambios y en el estado mental, con confusión, manía, agitación, hiperactividad, escalofríos, fiebre, temblor, movimientos oculares, mioclonía, hiperreflexia y falta de coordinación).

Alteraciones psiquiátricas: Alucinaciones, manía, confusión, agitación, ansiedad, pérdida de la personalidad, crisis de pánico, nerviosismo.

Alteraciones renales y urinarias: Retención urinaria.

Alteraciones de la reproducción: Galactorrea, disfunción sexual, incluyendo impotencia, trastornos de la eyaculación, anorgasmia.

Alteraciones cutáneas: Erupción, equimosis, prurito, angioedema, sudoración.

Síntomas de discontinuación al suspender el tratamiento:

La discontinuación de ISRS/IRNS (particularmente cuando es abrupta) comúnmente puede conducir a síntomas de discontinuación. Mareos, alteraciones del sensorio (incluyendo parestesias y sensaciones de electricidad), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, confusión, sudoración, cefaleas, diarrea, palpitations, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales son las reacciones más comúnmente reportadas.

Generalmente estos eventos son leves a moderados y son autolimitados; sin embargo, en algunos pacientes puede ser severos y/o prolongados. Se recomienda que cuando el uso de Escitalopram no se requiera más, se discontinúe gradualmente.

SOBREDOSIS

Toxicidad

Los datos clínicos de sobredosis con Escitalopram son limitados y en muchos casos están involucradas sobredosis de otras drogas. En la mayoría de los casos, ningún síntoma o síntomas leves han sido reportados. Casos fatales de sobredosis con Escitalopram raramente han sido reportados con Escitalopram solamente; la mayoría de los casos, se asoció con sobredosis de medicación concomitante. Se han ingerido dosis de Escitalopram entre 400 y 800 mg sin ningún síntoma severo.

Síntomas

Los síntomas observados en sobredosis reportadas con Escitalopram incluyen básicamente aquellos relacionados con el sistema nervioso central: desde mareos, temblor, agitación, hasta casos raros de síndrome serotoninérgico, convulsiones y coma; sistema gastrointestinal: náuseas y vómitos; el sistema cardiovascular: hipotensión, taquicardia, prolongación del QT y arritmia; y condiciones hidroelectrolíticas: hipokalemia e hiponatremia.

Tratamiento

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 un centro de toxicología, en especial:

Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115

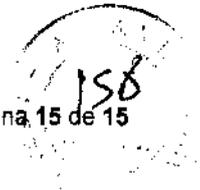
Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de los 30°C. Proteger de la luz.

M3

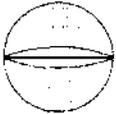

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°22261
AstraZeneca S.A.



PRESENTACIÓN

ZENVAS®: Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos ranurados, siendo estas tres últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

ZENVAS® 10



Comprimidos recubiertos, redondos, color blanco, ranurados, codificados NHC / 10 en una de de las caras y con isotipo de identificación Bagó en la otra.

ZENVAS® 20



Comprimidos recubiertos, redondos, color blanco, ranurados, codificados NHC / 20 en una de de las caras y con isotipo de identificación Bagó en la otra.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55.307

Elaborado por laboratorios **Bagó S.A.** – Calle 4, N° 1429, (B1904CIA), La Plata, Prov. de Buenos Aires; para **AstraZeneca S.A.** Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélda De Benedetti – Farmacéutica.

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. N°.....

VB


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.