"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 1376

BUENOS AIRES, 18 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022210-10-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A. representante de H. LUNDBECK A/S, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LEXAPRO / ESCITALOPRAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg - 10mg - 15mg - 20mg y SOLUCION ORAL 20mg/ml, aprobada por Certificado Nº 50.483.

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.

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

DISPOSICIÓN N° 1376

Que a fojas 139 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 LEXAPRO / ESCITALOPRAM, aprobada por Certificado Nº 50.483 y Disposición Nº 4846/02, propiedad de la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A. representante de H. LUNDBECK A/S, cuyos textos constan de fojas 100 a 138.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4846/02 los prospectos autorizados por las fojas 100 a 112 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

DISPOSICIÓN Nº 1376

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.483 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-022210-10-4

DISPOSICION Nº 1376

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

js

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 Nº.....1376..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.483 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A. representante de H. LUNDBECK A/S., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LEXAPRO / ESCITALOPRAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg – 10mg – 15mg – 20mg y SOLUCION ORAL 20mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4846/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008320-02-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5375/08.-	Prospectos de fs. 100 a 138, corresponde desglosar de fs. 100 a 112.-

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

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A. representante de H. LUNDBECK A/S., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.483 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 18 FEB 2011 ,del mes de.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-022210-10-4

DISPOSICIÓN Nº 1376

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

js

A.N.M.A.T. FOLIO 100 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

L E X A P R O®
ESCITALOPRAM
5 mg-10 mg-15 mg-20 mg Comprimidos Recubiertos
20 mg / ml Solución Oral

Industria Danesa
Venta Bajo Receta Archivada – PSI IV

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de **LEXAPRO** contiene:
Escitalopram Oxalato 6,39 mg, 12,77 mg, 19,16 mg o 25,54 mg (equivalente a 5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg de Escitalopram);
Excipientes:

	5 mg	**10 mg**	**15 mg**	**20 mg**
Celulosa Microcristalina	72,94 mg	97,49 mg	146,20 mg	195,00 mg
Sílice Coloidal Anhidro	1,49 mg	1,99 mg	2,98 mg	3,98 mg
Talco	5,04 mg	7,00 mg	10,5 mg	14,00 mg
Croscarmelosa de Sodio	3,24 mg	4,50 mg	6,75 mg	9,00 mg
Estearato de Magnesio	0,9 mg	1,25 mg	1,87 mg	2,50 mg
Hipromelosa 5	1,58 mg	2,19 mg	2,63 mg	3,51 mg
Macrogol 400	0,146 mg	0,20 mg	0,244 mg	0,325 mg
Dióxido de Titanio	0,526 mg	0,730 mg	0,876 mg	1,17 mg

Cada mililitro (20 gotas) de **LEXAPRO** Solución Oral contiene:
Escitalopram Oxalato 25,551 (equivalente a 20 mg de Escitalopram); Excipientes: Propil galato 0,050 mg, Ácido Cítrico Anhidro 15,370 mg, Etanol 96% 100 mg, Hidróxido de sodio c.s. hasta pH = 4, Agua Purificada c.s. 1 ml
Cada gota de solución oral contiene 1 mg de Escitalopram.

ACCION TERAPEUTICA

Antidepresivo (Clasificación ATC N06 AB 10)

INDICACIONES

Tratamiento del trastorno depresivo mayor y de mantenimiento para evitar la recaída.
Tratamiento de los trastornos de angustia (ataque de pánico) con o sin agorafobia.
Tratamiento de la fobia social.
Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.
Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

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

Escitalopram se administra en dosis única diaria y puede ingerirse junto con o sin alimentos. **LEXAPRO** Solución Oral puede mezclarse con agua, jugo de naranja o manzana, para su administración.

Tratamiento del trastorno depresivo mayor
La dosis habitual es de 10 mg (10 gotas) una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg (20 gotas), según la respuesta individual del paciente.

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N° 10741

A.N.M.A.T. FOLIO 101 MESA DE ENTRADAS

Generalmente, el efecto antidepresivo 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 (ataque de pánico) con o sin agorafobia
Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis única de 5 mg (5 gotas) diarios durante la primera semana, antes de incrementar la dosis a 10 mg (10 gotas) diarios. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg (20 gotas), 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 (10 gotas) una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg (20 gotas), según la respuesta individual del paciente. Generalmente, se observan síntomas de alivio a las 2-4 semanas de tratamiento. 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 (10 gotas) una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg (20 gotas), según la respuesta individual del paciente.
Se recomienda continuar el tratamiento durante por lo menos 12 semanas para consolidar la respuesta. El tratamiento a largo plazo durante 6 meses han mostrado prevenir las recaídas por lo que puede tomarse en consideración sobre la base de la respuesta individual del paciente. El beneficio del tratamiento debe re-evaluarse a intervalos regulares.

Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo
La dosis inicial es de 10 mg (10 gotas) una vez al día. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg (20 gotas) 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)
Se debe considerar iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis usualmente recomendada y una dosis máxima más baja (ver Farmacocinética).

Niños y adolescentes (< 18 años)
No se recomienda su administración en niños y adolescentes menores de 18 años de edad (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).

Pacientes con insuficiencia hepática
Se recomienda una dosis inicial de 5 mg (5 gotas) durante las 2 primeras semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse hasta 10 mg (10 gotas) según la respuesta individual del paciente (ver Farmacocinética).

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N° 10741

A.N.M.A.T. FOLIO 102 MESA DE ENTRADAS

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 (5 gotas) diarios durante las primeras dos semanas de tratamiento. La dosis puede incrementarse hasta 10 mg (10 gotas) diarios, según la respuesta individual del paciente (ver Farmacocinética).

Discontinuación del tratamiento
Cuando deba interrumpirse el tratamiento con Escitalopram, la dosis debe disminuirse de manera gradual durante un período de una a dos semanas para 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).

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 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.

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.

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M.P.N° 10741

A.N.M.A.T. FOLIO 103 MESA DE ENTRADAS

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).

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 paradojal
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/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 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

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A
Directora Técnica
M. P. N° 10741

A.N.M.A.T. FOLIO 104 MESA DE ENTRADAS

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
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 Hipérico, Corazoncillo)
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 apartado *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

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M.N. 10741

A.N.M.A.T. FOLIO 105 MESA DE ENTRADAS

dosis durante un periodo de varias semanas o meses según las necesidades de cada paciente (ver "Discontinuación del tratamiento" en el apartado *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).

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 monoaminooxidasa 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 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.

Combinaciones que requieren precaución de uso
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 apartado *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.

A.N.M.A.T. FOLIO 106 MESA DE ENTRADAS

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: antidepresivos (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 esteroides (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 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 este enzima, y que tienen un rango terapéutico estrecho tal como flecainida, propafenona y

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N° 10741

A.N.M.A.T. FOLIO 107 MESA DE ENTRADAS

metropolol, 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 metropolol duplicó las concentraciones plasmáticas de estos dos 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.

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 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. 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. El Citalopram racémico no posee potencial mutagénico ni carcinogénico.

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Se dispone de limitados datos clínicos sobre la administración de Escitalopram durante el embarazo.

Se observó efectos embriotóxicos (reducción del peso fetal y retraso menor en la osificación) en estudios de toxicidad reproductiva en ratas pero no se observó efecto sobre la viabilidad fetal ni aumento en la incidencia de malformaciones. El riesgo en humanos es desconocido.

Se debe vigilar a los recién nacidos si la madre continua utilizando Escitalopram durante las últimas etapas del embarazo, en particular en el tercer trimestre. Se puede observar síntomas de discontinuación en el recién nacido si el Escitalopram se utiliza durante o justo antes del nacimiento.

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/IRSN durante las etapas finales del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura corporal, dificultad en la succión, vómitos, hipoglucemia, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblor, irritabilidad, letargo, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas podrían indicar efectos serotoninérgicos como así también síndrome de supresión. En la mayoría de los casos, los efectos aparecen inmediatamente o poco tiempo después del alumbramiento (dentro de las 24 horas). La administración de los ISRS no debe ser discontinuada abruptamente si son utilizados durante el embarazo.

Escitalopram no se debe administrar a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario y, sólo tras una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio.

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N° 10741

A.N.M.A.T. FOLIO 108 MESA DE ENTRADAS

Datos epidemiológicos sugirieron que el uso de los ISRS durante el embarazo, particularmente durante las etapas finales del embarazo, podrían incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por 1000 embarazos. En la población general se observó 1 a 2 casos de hipertensión pulmonar persistente 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 o la lactancia debe ser discontinuada.

EFECTOS 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.

Las reacciones adversas conocidas de los ISRSs y también comunicadas para Escitalopram en estudios clínicos controlados con placebo o como reacciones espontáneas post-comercialización se enumeran más abajo por sistemas orgánicos y frecuencia.
Las frecuencias especificadas no están corregidas respecto al placebo. Las frecuencias se definen como: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100, <1/10), poco frecuente (≥1/1000, ≤1/100), rara (≥1/10000, ≤1/1000), muy rara (≤1/10000) o desconocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Sistema-Órgano	Frecuencia	Evento indeseable
Alteración sanguínea y linfática	Desconocida	Trombocitopenia
Alteración del sistema inmune	Rara (≥ 1/10000 a ≤ 1/1000)	Reacción anafiláctica
Alteración endócrina	Desconocida	Secreción inadecuada de ADH
Metabolismo y alteraciones nutricionales	Frecuente (>1/100, <1/10)	Disminución del apetito; Aumento del apetito Aumento de peso
	Poco Frecuente ≥ 1/1000 a ≤1/100	Disminución de peso
	Desconocida	Hiponatremia; anorexia [2]
Alteraciones psiquiátricas	Frecuente (>1/100, <1/10)	Ansiedad, agitación, sueño anormal. Disminución de la libido (hombre y mujer), anorgasmia (mujeres)
	Poco Frecuente ≥ 1/1000 a ≤1/100	Bruxismo, agitación, nerviosismo, pánico, estado confusional
	Rara (≥ 1/10000 a ≤ 1/1000)	Agresión, despersonalización, alucinaciones.
	Desconocida	Manía; eventos relacionados a suicidio (ideación, comportamiento suicida)[1]

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N° 10741

A.N.M.A.T. FOLIO 109 MESA DE ENTRADAS

Alteraciones del sistema nervioso central	Frecuente (>1/100, <1/10)	Insomnio, somnolencia, mareos, parestesia, temblor
	Poco frecuente (>1/1000, <1/100)	Trastornos del sabor, trastornos del sueño, sincope
	Rara (≥ 1/10000 a ≤ 1/1000)	Síndrome de serotonina
	Desconocida	Disquinesia, alteración del movimiento, convulsión; Acatisia/inquietud psicomotora[2]
Molestia Ocular	Poco frecuente (>1/1000, <1/100)	Midriasis, visión anormal.
Alteración del oído y laberinto	Poco frecuente (>1/1000, <1/100)	Tinnitus
Alteración cardíaca	Poco frecuente (>1/1000, <1/100)	Taquicardia
	Rara (≥ 1/10000 a ≤ 1/1000)	Bradicardia
	Desconocida	Prolongación QT en el electrocardiograma
Alteración vascular	Desconocida	Hipotensión ortostática
Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino	Frecuente (>1/100, <1/10)	Sinusitis, bostezos
	Poco frecuente (>1/1000, <1/100)	Epitasis
Alteraciones gastrointestinales	Muy frecuente (>1/10)	Náuseas
	Frecuente (>1/100, <1/10)	Diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad bucal
	Poco frecuente (>1/1000, <1/100)	Hemorragia gastrointestinal (incluye hemorragia rectal)
Alteraciones hepato-biliares	Desconocida	Hepatitis; prueba de la función hepática anormal
Piel y alteraciones del tejido subcutáneo	Frecuente (>1/100, <1/10)	Aumento de la sudoración
	Poco frecuente (>1/1000, <1/100)	Urticaria, alopecia, rash, prurito
	Desconocida	Equimosis, angioedema
Alteraciones músculo-esqueléticas, tejido conectivo y huesos	Frecuente (>1/100, <1/10)	Artralgia, mialgia.
Alteraciones renales y urinarias	Desconocida	Retención urinaria
Alteraciones de la mama y reproductivas	Frecuente (>1/100, <1/10)	Trastorno de eyaculación, impotencia
	Poco frecuente (>1/1000, <1/100)	Metrorragia, menorragia
	Desconocida	Priapismo(hombre), galactorrea
Alteraciones generales	Frecuente (>1/100, <1/10)	Fatiga, pirexia
	Poco frecuente (>1/1000, <1/100)	Edema

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N° 1074

A.N.M.A.T. FOLIO 110 MESA DE ENTRADAS

[1] 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)
[2] Estos eventos se reportaron para la clase terapéutica de los ISRSs.

Se han registrado casos de prolongación del QT durante el período de post comercialización, predominantemente en pacientes con enfermedad cardiaca 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 ATCs mostraron un incremento de fractura ósea. El mecanismo relacionado a este evento es desconocido.

SOBREDOSIS

Toxicidad

Los datos clínicos de sobredosis con Escitalopram son limitados y en muchos casos están implicadas sobredosis concomitantes de otros fármacos. En la mayoría de los casos no se han observado síntomas o han sido leves. Raramente se han observado casos fatales de sobredosis con Escitalopram solo; la mayoría de los casos han implicado sobredosis con medicaciones concomitantes. Se han ingerido dosis entre 400 y 800 mg de Escitalopram solo sin ningún síntoma grave.

Síntomas

Los síntomas de sobredosificación con Escitalopram incluyen los principalmente relacionados con el sistema nervioso central (desde mareos, temblor y agitación a casos raros de síndrome serotoninérgico, convulsiones y coma), el sistema gastrointestinal (náuseas/vómitos) y el sistema cardiovascular (hipotensión, taquicardia, prolongación del QT y arritmia) y estados del equilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, 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. Se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activo. 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.
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (5-HT) con alta afinidad por el sitio de unión primario. También se une a un sitio alostérico del transportador de la serotonina, con una afinidad 1000 veces menor. La modulación alostérica del transportador de serotonina intensifica la unión del Escitalopram al sitio de unión primario, resultando en una más completa inhibición de la recaptación de serotonina.

Marcela E. Rosenteld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N° 10771

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Escitalopram no tiene o tiene una baja afinidad por receptores como 5-HT_{1A}, 5-HT_2, receptores dopaminérgicos D_1 y D_2, α_1, α_2, ß-adrenérgicos, histaminérgicos H_1, colinérgicos muscarínicos, benzodiazepínicos y opioides.

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. El Escitalopram es el enantiómero (S) del racemato (citalopram) y al que se le atribuye la actividad terapéutica. Estudios farmacológicos demostraron que el enantiómero (R) no es inactivo y neutraliza la potenciación de la serotonina y las propiedades farmacológicas del enantiómero (S).

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 ($V_{d,\beta}/F$) 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 ($t_{½,\beta}$) 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

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (criterios Child-Pugh A y B), la vida media de escitalopram fue aproximadamente dos veces más larga y la exposición fue aproximadamente un 60% mayor que en sujetos con función hepática normal (ver apartado *Posología y forma de administración*).

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N° 0741

A.N.M.A.T. FOLIO 112 MESA DE ENTRADAS

En insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal (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).

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

Al igual que otros medicamentos mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C.
Una vez abierto el frasco de la solución oral, se debe conservar a temperatura ambiente por debajo de 25°C y utilizar dentro de las 8 semanas de su apertura.

PRESENTACION
LEXAPRO (Escitalopram) 5 mg, 10 mg, 15 mg, y 20 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 7, 10, 14, 28, 30 y los envases para uso exclusivo hospitalario conteniendo 42, 56, 98, 100, 500 y 1000 comprimidos.
LEXAPRO (Escitalopram) 20 mg/ml Solución Oral se presenta en envases conteniendo 15 ml de solución.

Elaborado por:
H. Lundbeck A/S,
Ottiliavej 9, DK-2500, Copenhague – Valby, Dinamarca.
Importado y comercializado por:
Lundbeck Argentina S.A., Heredia 553 (C1427CNF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Dirección Técnica: Marcela E. Rosenfeld, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50483

Este prospecto ha sido aprobado el.....

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N° 1074