

ESCITALOPRAM

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Escitalopram 10 mg Comprimidos recubiertos
Escitalopram 20 mg Comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Escitalopram 10 mg:

Cada comprimido recubierto contiene

Escitalopram oxalato equivalente a Escitalopram base 10 mg

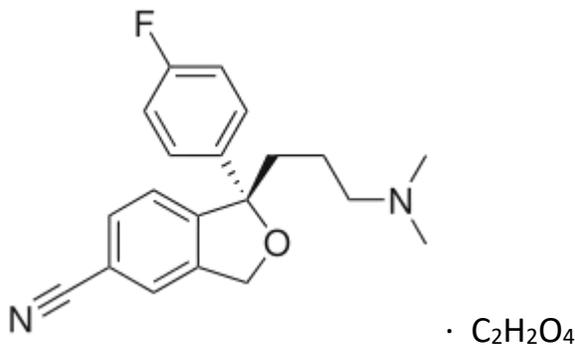
Excipientes c.s.

Escitalopram 20 mg:

Cada comprimido recubierto contiene

Escitalopram oxalato equivalente a Escitalopram base 20 mg

Excipientes c.s.



S-(+)-1-[3-(dimetil-amino)propil]-1-(p-fluorofenil)-5-ftalancarbonitrilo oxalato.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Escitalopram 10 y 20 mg se presenta en forma de comprimidos recubiertos para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Antidepresivo. Depresión mayor
- Trastorno de ansiedad social (fobia social)
- Trastorno de ansiedad generalizado
- Trastorno obsesivo-compulsivo
- Trastorno de pánico con o sin agorafobia

4.2. Posología y forma de administración

Escitalopram se administra como una sola dosis oral y puede tomarse con o sin alimento.

El comprimido recubierto de Escitalopram no debe fraccionarse con fines de dosificación. Por tanto, aquellos pacientes para los cuales se prescriba una dosis de 5 mg, deben hacer uso de otro medicamento.

Suspensión del Tratamiento

Debe evitarse la suspensión abrupta. Al suspender el tratamiento con escitalopram, la dosis debe reducirse gradualmente en un periodo de al menos una a dos semanas para reducir el riesgo de síntomas de abstinencia. Si ocurren síntomas intolerables después de disminuir la dosis o de suspender el tratamiento, entonces debe considerarse reiniciar la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de manera más gradual.

No se ha demostrado la seguridad de las dosis diarias por arriba de 20 mg.

Adultos

Depresión mayor

La dosis recomendada es de 10 mg (un comprimido de 10 mg). Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg diarios.

Usualmente se necesitan de 2-4 semanas para obtener una respuesta antidepresiva. Después de que los síntomas se resuelven, se requiere tratamiento durante al menos 6 meses para consolidar la respuesta.

Trastorno de pánico con o sin agorafobia

Una dosis inicial de 5 mg se recomienda para la primera semana antes de aumentar la dosis a 10 mg al día. La dosis puede aumentarse más, hasta un máximo de 20 mg al día, dependiendo de la respuesta individual del paciente.

La máxima eficacia se alcanza después de aproximadamente 3 meses. El tratamiento dura varios meses.

Trastorno de ansiedad social (fobia social)

La dosis usual es de 10 mg una vez al día. Usualmente se necesitan de 2-4 semanas para obtener alivio de los síntomas. Posteriormente, dependiendo de la respuesta de cada paciente, la dosis puede disminuirse a 5 mg o aumentarse a un máximo de 20 mg diarios.

El trastorno de ansiedad social es una enfermedad de evolución crónica, y se recomienda tratamiento durante 12 semanas para consolidar la respuesta. El tratamiento a largo plazo de los pacientes con respuesta ha sido estudiado por 6 meses, y debe considerarse de manera individual para prevenir recidiva; los beneficios del tratamiento deben re-evaluarse a intervalos regulares.

El trastorno de ansiedad social es una terminología de diagnóstico bien definida que no debe ser confundida con timidez excesiva. La farmacoterapia solo está indicada si el trastorno interfiere significativamente con las actividades profesionales y sociales.

No se ha evaluado la importancia de este tratamiento en comparación con la terapia cognitivo-conductual. La farmacoterapia es parte de una estrategia terapéutica integral.

Trastorno de ansiedad generalizada

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

El tratamiento a largo plazo de los pacientes con respuesta ha sido estudiado durante al menos 6 meses en pacientes que reciben 20 mg diariamente. Los beneficios del tratamiento y la dosis deben re-evaluarse a intervalos regulares.

Trastorno obsesivo-compulsivo

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

Como el trastorno obsesivo-compulsivo es una enfermedad crónica, los pacientes deberán ser tratados por un periodo suficiente para asegurar que están libres de síntomas.

Los beneficios del tratamiento y la dosis deben re-evaluarse a intervalos regulares.

Niños

Escitalopram no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Ancianos

La dosis inicial es de 5 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la dosis puede aumentarse hasta 10 mg al día.

Se deben considerar tanto el inicio del tratamiento con la mitad de la dosis recomendada como una dosis máxima inferior (ver apartado 5.2.)

La eficacia de escitalopram en el trastorno de ansiedad social no ha sido estudiada en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Se recomienda precaución en pacientes con función renal severamente reducida (CL_{CR} menor a 30 mL/min).

Insuficiencia hepática

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios para las dos primeras semanas de tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderado. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse a 10 mg diarios. Se recomienda precaución y extremo cuidado en el ajuste de dosis en pacientes con función hepática severamente reducida.

La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.

Metabolizadores lentos

Para pacientes que se sabe son metabolizadores lentos con respecto a CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg durante las primeras dos semanas de tratamiento. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse a 10 mg diarios.

La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.

4.3. Contraindicaciones

Escitalopram está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a escitalopram o a cualquiera de los excipientes,
- Tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos irreversibles de la monoamino oxidasa (inhibidores de la MAO, ver sección 4.5.)
- Tratamiento concomitante con inhibidores reversibles de la MAO-A (p.ej., moclobemida), o con el inhibidor no selectivo reversible de la MAO linezolida (ver sección 4.5.)
- Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT o síndrome congénito de QT prolongado.
- Tratamiento concomitante con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT.
- Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad: Escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad.
- Embarazo y Lactancia

Embarazo: Escitalopram no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario, y solo después de haber considerado cuidadosamente el riesgo/beneficio.

Lactancia: Se espera que escitalopram se excrete en la leche humana. En consecuencia, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican a la clase terapéutica de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs).

Ansiedad paradójica

Algunos pacientes con trastorno de pánico pueden experimentar síntomas incrementados de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica usualmente se desvanece en un plazo de dos semanas durante el tratamiento continuo. Se recomienda una dosis de inicio baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico.

Convulsiones/epilepsia

Escitalopram deberá ser suspendido si cualquier paciente desarrolla convulsiones por primera vez, o si existe un incremento en la frecuencia de las crisis (en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia). Se deberán evitar los SSRI en pacientes con epilepsia inestable, y los pacientes con epilepsia controlada deberán ser monitoreados muy de cerca.

Manía

Los SSRI se deberán usar con cuidado en pacientes con un historial de manía/hipomanía. Los SSRI se deberán discontinuar en cualquier paciente que entre en un fase maníaca.

Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un SSRI puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o de los hipoglucémicos orales.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

Escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos relacionados con suicidio (intentos de suicidio e ideación suicida), y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento opositorista, y reacción de ira), se observaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos. Si, con base en una necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, éste debe ser monitoreado cuidadosamente vigilando la aparición de síntomas suicidas. Además, no existen datos en niños y adolescentes acerca de la seguridad a largo plazo concernientes al crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

Suicidio/ideación suicida o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con mayor riesgo de ideación suicida, autoagresión y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que puede no presentarse mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que dicha mejoría ocurra. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases tempranas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, también pueden asociarse con mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben observarse las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiban algún grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de ideación suicida o de intentos suicidas, y por lo tanto deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Un meta-análisis de estudios clínicos comparativos con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con fármacos antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad. El tratamiento con el fármaco debe estar acompañado de la supervisión estrecha de los pacientes y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de realizar cambios de dosis.

Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) acerca de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o ideación suicida, y cambios inusuales del comportamiento, y si alguno de estos síntomas se presenta, debe buscarse atención médica inmediatamente.

Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de SSRI/SNRI se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente molesta o estresante, y la necesidad de moverse continuamente, acompañada de incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial.

Hiponatremia

En rara ocasión, se ha reportado hiponatremia, probablemente por secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) con el uso de SSRI, y generalmente se resuelve al suspender el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes en riesgo, como ancianos, pacientes cirróticos, o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se sabe que causan hiponatremia.

Hemorragia

Se han presentado reportes de anomalías de sangrado cutáneo, tales como equimosis y púrpura, con SSRI. Se recomienda precaución en pacientes que estén tomando SSRI, particularmente con el uso concomitante de anticoagulantes orales, con productos medicinales que se sabe que afectan la función plaquetaria (p.ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, y productos medicinales anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con tendencia conocida al sangrado

ECT (tratamiento de electrochoque)

Existe poca experiencia clínica con la administración concurrente de SSRI y ECT, por lo que se recomienda precaución.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución si escitalopram se utiliza de manera concomitante con productos medicinales con efectos serotoninérgicos tales como Sumatriptan u otros triptanos, tramadol y triptófano.

En casos raros, se ha reportado síndrome serotoninérgico en pacientes que utilizan SSRI de manera concomitante con productos medicinales serotoninérgicos. Una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclonos e hipertermia, pueden indicar el desarrollo de esta enfermedad. Si esto ocurre, el tratamiento con el SSRI y con el producto medicinal serotoninérgico debe suspenderse de inmediato, y debe iniciarse tratamiento sintomático.

Síntomas de abstinencia observados al suspender el tratamiento

Los síntomas de abstinencia al suspender el tratamiento son comunes, particularmente si la suspensión es abrupta.

El riesgo de síntomas de abstinencia depende de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento, y la tasa de reducción de la dosis. Los mareos, trastornos sensoriales (incluidas parestesia y sensaciones de choque eléctrico), trastornos del sueño (incluidos insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náusea y/o vómitos, temblores, confusión, sudoración, dolor de cabeza, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y trastornos visuales son las reacciones reportadas con mayor frecuencia. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad severa. Usualmente ocurren en los primeros días después de suspender el tratamiento, pero han existido reportes muy raros de dichos síntomas en pacientes que han omitido una dosis de manera inadvertida.

Generalmente, estos síntomas son autolimitantes y usualmente se resuelven en el lapso de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que cuando se desee suspender el tratamiento, escitalopram se disminuya gradualmente en un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Cardiopatía coronaria

Debido a la poca experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con cardiopatía coronaria.

Prolongación del intervalo QT

Escitalopram ha demostrado causar una prolongación dependiente de la dosis en el intervalo QT. Escitalopram no debe ser prescrito a dosis superiores a 20 mg por día.

Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, incluido Torsade de Pointes, han sido reportados durante el periodo de post-comercialización, predominantemente en pacientes de

sexo femenino, con hipopotasemia o con prolongación preexistente del intervalo QT u otras enfermedades cardíacas (ver Secciones 4.3., 4.5. y 4.8.)

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa; o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardíaca sin compensar. Los trastornos de electrolitos tales como hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias maligna; por lo tanto, la hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente.

Si los pacientes con enfermedad cardíaca estable son tratados, se deberá considerar una revisión del ECG antes de iniciar el tratamiento. Si ocurren signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con escitalopram, el tratamiento debe retirarse y se debe hacer un ECG. Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolongues el intervalo QT.

Se debe aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de frecuencia cardíaca o ritmo anormal mientras está tomando escitalopram.

20 mg por día es la dosis máxima recomendada para pacientes con insuficiencia hepática, que son mayores de 60 años de edad, que son metabolizadores pobres CYP2C19, o que están tomando concomitantemente cimetidina, debido a que estos factores hacen que se eleven los niveles de escitalopram en sangre, aumentando el riesgo de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes (ver secciones 4.2. y 4.5.)

Posible interacción con cocaína

Existe sospecha de una posible interacción entre citalopram y cocaína después de la muerte de un hombre por hemorragia subaracnoidea. Hay mecanismos plausibles para una interacción entre la cocaína y citalopram que podría conducir a la hemorragia subaracnoidea, incluyendo la hipertensión relacionada con la cocaína y un aumento aditivo del riesgo de hemorragia al ser combinada con citalopram. Por lo tanto, el médico junto con el paciente debe hacer una valoración de la condición de este último antes de decidir prescribir este medicamento. El médico debe tener una historia médica adecuada que considere el uso reciente de otros medicamentos, incluyendo aquellos adquiridos sin prescripción médica, medicamentos fitoterapéuticos, drogas ilegales y medicamentos adquiridos online.

Existe incremento del riesgo de presentar síndrome serotoninérgico con el uso concomitante con drogas ilegales como cocaína. Se recomienda a los médicos que cuando se prescriban inhibidores

selectivos de la recaptación de serotonina y se consideren las interacciones entre medicamentos, indaguen respecto al uso de cocaína y se considere la necesidad de evitar el uso simultáneo de múltiples medicamentos serotoninérgicos.

Se debe indicar a los pacientes que deben informar al profesional de la salud si se presentan al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), temblor, diarrea y fiebre. Así mismo, se debe vigilar si el paciente presenta al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), mioclonía, temblor, hiperreflexia, ataxia, diarrea y fiebre.

Hierba de San Juan

El uso concomitante de SSRIs y remedios herbolarios que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede resultar en una incidencia mayor de reacciones adversas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Combinaciones contraindicadas

IMAOs no selectivos irreversibles

Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que recibían un ISRS en combinación con un inhibidor no selectivo, irreversible de la monoaminoxidasa (IMAO), y también en pacientes que han dejado de tomar un ISRS y han iniciado tratamiento con estos IMAO (ver apartado 4.3.). En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico (ver apartado 4.8.) con agitación, temblor, hipertermia, etc.

Escitalopram está contraindicado en combinación con IMAOs no selectivos, irreversibles. 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 retirada del tratamiento con escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo, irreversible.

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 apartado 4.3.). Si la combinación fuera necesaria, debería iniciarse con la dosis mínima recomendada y la monitorización clínica debería reforzarse.

Inhibidor no selectivo reversible de la MAO (linezolida)

El antibiótico linezolida es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y no debería administrarse a pacientes tratados con escitalopram debido al riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico. Si la combinación demuestra ser necesaria, debería darse a mínimas dosis y bajo estrecha monitorización clínica (ver apartado 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. Dosis de selegilina de hasta 10 mg al día, se han administrado conjuntamente con seguridad con citalopram racémico.

Prolongación del intervalo QT

No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos con escitalopram y otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. No se puede excluir que exista un efecto aditivo de escitalopram y tales medicamentos. Por tanto está contraindicado la administración concomitante de escitalopram junto con otros medicamento que prolonguen el intervalo QT como es el caso de antiarrítmicos clase IA y III, antipsicóticos (ej. derivados de la fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, determinados agentes antimicrobianos (esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, medicamentos contra la malaria particularmente halofantrina), o ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastina).

Combinaciones que requieren precauciones de uso*Medicamentos serotoninérgicos*

La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (p.ej. tramadol, sumatriptán y otros triptanes) puede provocar un síndrome serotoninérgico.

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo

Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se usan concomitantemente otros medicamentos capaces de disminuir este umbral (e.j. antidepresivos (tricíclicos, ISRS), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol).

Litio, triptófano

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 medicamentos debe realizarse con precaución.

Hierba de San Juan

La administración concomitante de ISRS con remedios herbales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver apartado 4.4.).

Hemorragia

Puede producirse alteración de los efectos anticoagulantes cuando escitalopram se combina con anticoagulantes orales. En los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral la coagulación se debe monitorizar estrechamente cuando se inicia o interrumpe la administración de escitalopram (ver apartado 4.4.).

Alcohol

No se esperan interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre escitalopram y alcohol. De todas formas al igual que con otros medicamentos psicotrópicos, la combinación con alcohol no es aconsejable.

Interacciones farmacocinéticas

Influencia de otros medicamentos sobre la farmacocinética de escitalopram

El metabolismo de escitalopram está mediado principalmente por la CYP2C19. Las CYP3A4 y CYP2D6 pueden también contribuir en menor grado a su metabolismo. El metabolismo de su metabolito principal, el S-DCT (desmetilescitalopram), parece ser parcialmente catalizado por la CYP2D6.

La administración conjunta de escitalopram con omeprazol 30 mg una vez al día (inhibidor de la CYP2C19) produjo un incremento moderado (aproximadamente 50%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram.

La administración conjunta de escitalopram con cimetidina 400 mg dos veces al día (inhibidor enzimático general moderadamente potente) produjo un incremento moderado (aproximadamente 70%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram.

Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 (e.j. omeprazol, esomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Puede ser necesario reducir la dosis de escitalopram según la monitorización de efectos adversos durante el tratamiento concomitante.

La administración conjunta de escitalopram y cimetidina 400 mg administrado dos veces al día (potente inhibidor enzimático) puede producir un incremento moderado de las concentraciones plasmáticas de escitalopram (aproximadamente un 70%). Se aconseja precaución cuando se administra escitalopram en combinación con cimetidina. Podría ser necesario realizar un ajuste en las dosis, aunque la dosis máxima recomendada en pacientes que toman concomitantemente estos dos medicamentos es de 20 mg por día.

Efecto de escitalopram sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Escitalopram es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando escitalopram se administre conjuntamente con otros medicamentos que son metabolizados principalmente por esta enzima, y que tienen un margen terapéutico estrecho, p.ej. flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se utiliza en insuficiencia cardíaca), o algunos medicamentos que actúan sobre el SNC que son metabolizados principalmente por la CYP2D6, ej. antidepresivos, tales como desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridacina y haloperidol. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación.

La administración conjunta con desipramina o metoprolol duplicó en ambos casos las concentraciones plasmáticas de estos dos sustratos de la CYP2D6.

Estudios *in vitro* han demostrado que escitalopram puede inhibir discretamente la CYP2C19. Se recomienda precaución en la utilización concomitante de medicamentos que son metabolizados por la CYP2C19.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Con escitalopram se dispone sólo de datos clínicos limitados respecto a la exposición en embarazos.

En estudios de toxicología de la reproducción en ratas realizados con escitalopram, se observaron efectos embriofetotóxicos, pero no se observó un incremento en la incidencia de malformaciones (ver apartado 5.3.).

Escitalopram no debería usarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario y sólo bajo una cuidadosa evaluación del riesgo/ beneficio.

Se debe vigilar a los recién nacidos si la madre continua tomando Escitalopram durante las últimas etapas del embarazo, en particular en el tercer trimestre. Se debe evitar la suspensión brusca durante el embarazo.

Los siguientes síntomas pueden aparecer en el recién nacido de madres que han utilizado ISRS/IRSN, durante las etapas finales del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad en la succión, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonía, hiperreflexia, temblores, tembleques, irritabilidad, letargo, lloro constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden ser debidos a efectos serotoninérgicos o síntomas de retirada. En la mayoría de los casos, las complicaciones aparecen inmediatamente o poco tiempo (<24h) después del alumbramiento.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de los ISRS en el embarazo, especialmente en la etapa final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN).

Lactancia

Escitalopram puede ser excretado por la leche humana.

En consecuencia, no está recomendada la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

Datos en animales han demostrado que citalopram puede afectar a la calidad del esperma (ver sección 5.3). Los casos notificados en humanos con algún ISRS han mostrado que el efecto sobre la calidad del esperma es reversible.

No se ha observado hasta ahora impacto sobre la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque se ha demostrado que escitalopram no altera la función intelectual o el rendimiento psicomotor, cualquier medicamento psicoactivo puede alterar el juicio o las habilidades. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo potencial de que su capacidad de conducir o utilizar maquinaria se vea afectada.

4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas conocidas de los ISRSs y también comunicadas para escitalopram se enumeran más abajo por sistemas orgánicos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), rara ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), muy rara ($\leq 1/10000$) o desconocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Sistema orgánico	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y linfáticos	Desconocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Rara	Reacciones anafilácticas
Trastornos endocrinos	Desconocida	Secreción inadecuada de ADH
Trastornos del metabolismo y nutricionales	Frecuente	Disminución del apetito, incremento del apetito
	Desconocida	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad, inquietud, sueños anormales. Disminución de la libido: hombres y mujeres. Anorgasmia: mujeres
	Poco frecuente	Bruxismo, agitación, nerviosismo crisis de angustia, estado de confusión
	Rara	Agresión, despersonalización, alucinaciones, hechos relacionados con el suicidio (ver apartado 4.4.)
	Desconocida	Manía
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Insomnio, somnolencia, mareos, parestesia, temblor
	Poco frecuente	Alteraciones del gusto, trastornos del sueño, síncope
	Rara	Síndrome serotoninérgico
	Desconocida	Discinesia, trastornos del movimiento, convulsiones
Trastornos oculares	Poco frecuente	Midiasis, alteraciones visuales

Sistema orgánico	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos auditivos y del laberinto	Poco frecuente	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Taquicardia
	Rara	Bradycardia
	Desconocida	Arritmia ventricular incluida torsade de pointes.
Trastornos vasculares	Desconocida	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuente	Sinusitis, bostezos
	Poco frecuente	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca
	Poco frecuente	Hemorragias gastrointestinales (incluida hemorragia rectal)
Trastornos hepatobiliares	Desconocida	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Incremento de la sudoración
	Poco frecuente	Urticaria, alopecia, rash, prurito
	Desconocida	Equimosis, angioedemas
Trastornos músculo-esqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Frecuente	Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	Desconocida	Retención urinaria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Frecuente	Hombres: trastornos de la eyaculación, impotencia
	Poco frecuente	Mujeres: metrorragia, menorragia
	Desconocida	Hombres: priapismo, galactorrea
Trastornos generales y en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga, pirexia
	Poco frecuente	Edema
Investigaciones	Frecuente	Aumento de peso
	Poco frecuente	Disminución de peso
	Desconocida	Pruebas de función hepática alteradas

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado para la clase terapéutica de los ISRSs: inquietud psicomotora/acatisia (ver apartado 4.4) y anorexia.

Prolongación del intervalo QT

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT así como de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes, predominantemente en mujeres, pacientes que presentaban hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardíaca (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 4.9).

Fracturas óseas

En pacientes de 50 años de edad o mayores, hay un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

Síntomas de retirada durante la suspensión del tratamiento

La suspensión del tratamiento con ISRS/IRSN (particularmente si se realiza de forma brusca), frecuentemente, conlleva síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias 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.

En general, estos efectos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados.

Por tanto, se recomienda que se debería reducir la dosis gradualmente al suspender el tratamiento con escitalopram (ver apartados 4.2. y 4.4).

4.9. Sobredosis

Toxicidad

Los datos clínicos en sobredosis de 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

En los casos de sobredosis registrados con escitalopram, los síntomas observados incluyen principalmente los 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. 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 activado. El lavado gástrico se debe realizar lo antes posible tras la ingestión oral del medicamento. Se recomienda la monitorización de los signos vitales y cardíacos además de establecer las medidas de apoyo sintomático.

Es aconsejable realizar monitorización del ECG en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva/bradiarritmias, aquellos que estén tomando medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT, o en aquellos que presenten alteraciones del metabolismo, (por ejemplo pacientes con insuficiencia hepática).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.

Código ATC: N06AB10

Mecanismo de acción

Escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de la 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.

Escitalopram posee una baja o nula afinidad por una serie de receptores como el 5-HT_{1A}, el 5-HT₂, los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂, el α_1 , el α_2 , los β -adrenérgicos, los histaminérgicos H₁, los colinérgicos muscarínicos, los benzodiazepínicos y los 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción es casi completa e independiente de la ingestión de alimentos. (El tiempo medio para alcanzar la concentración máxima (T_{max} media) es de 4 horas tras dosis múltiples). Al igual que con citalopram racémico, la biodisponibilidad absoluta de escitalopram se espera que sea del 80% aproximadamente.

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 se metaboliza 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 la CYP2C19, aunque es posible que las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 contribuyan a la misma.

Eliminación

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

La farmacocinética es lineal. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan en 1 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 las personas ancianas que en personas jóvenes. La exposición sistémica (AUC) es aproximadamente un 50% mayor en personas ancianas comparado con voluntarios sanos jóvenes (ver apartado 4.2.).

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 4.2.).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (CL_{cr} 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 ser elevadas (ver apartado 4.2.).

Polimorfismo

Se ha observado que los metabolizadores lentos con respecto a la CYP2C19 presentan el doble de la concentración plasmática de escitalopram que los metabolizadores rápidos. No se observaron

cambios significativos de la exposición en los metabolizadores lentos con respecto a la CYP2D6 (ver apartado 4.2.).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

En estudios toxicológicos comparativos en ratas, tanto escitalopram como citalopram causaron toxicidad cardíaca, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, después del tratamiento durante varias semanas y utilizando dosis que causaron toxicidad general. La cardiotoxicidad pareció tener más relación con las concentraciones plasmáticas máximas que a las exposiciones sistémicas (AUC). Las concentraciones plasmáticas máximas en el 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. En 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 están probablemente relacionados con una influencia exagerada de aminas biogénicas, p.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 de fosfolípidos aumentado en algunos tejidos, p.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 utilizadas en el tratamiento en el hombre. El efecto es reversible tras la interrupción del tratamiento. Se ha observado acumulación de fosfolípidos (fosfolipidosis) en animales relacionada con muchas medicinas catiónicas anfifílicas. Se desconoce si este fenómeno tiene alguna relevancia significativa en el hombre.

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

Datos en animales han demostrado que citalopram induce una reducción del índice de fertilidad y el índice de embarazo, reducción en el número de la implantación y esperma anormal tras una exposición muy por encima de la exposición humana.

No hay datos en animales disponibles sobre este aspecto para escitalopram.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio, talco, estearato de magnesio, Opadry II blanco (alcohol polivinílico hidrolizado, dióxido de titanio, macrogol/PEG 3000, talco), agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Escitalopram 10 mg se presentan en caja por 2, 7, 10, 14, 28, 100, 200, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos en blíster PVC-PVDC/Aluminio y muestra médica en caja por 1, 2, 4, 5, 7 y 28 comprimidos recubiertos en blíster PVC-PVDC/Aluminio.

Escitalopram 20 mg se presenta en caja por 2, 4, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 36, 50, 80, 100, 200, 300, 600 y 900 comprimidos recubiertos en blíster PVC-PVDC/Aluminio y muestra médica en caja por 1, 2, 4, 5, 7, 10 y 28 comprimidos recubiertos en blíster PVC-PVDC/Aluminio.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Sanofi-Aventis de Colombia

Carrera 9 N° 30 – 20, Cali, Valle del Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá: Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A., con domicilio en Bogotá, Colombia.

Rep. Dominicana: Sanofi-aventis de la Rep. Dominicana S.A.

Perú: Genfar Perú S.A. |

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03 de diciembre de 2018.

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta No. 55 de 2011.

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta No. 52 de 2013.

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta No. 02 de 201.

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta No. 30 de 2016.

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta No. 04 de 2017.

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Citalopram: suspected drug interaction with cocaine; prescribers should consider enquiring about illicit drug use. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/citalopram-suspected-drug-interaction-with-cocaine-prescribers-should-consider-enquiring-about-illicit-drug-use#suspected-drug-interaction-between-citalopram-and-cocaine> Fecha de consulta: 03 de diciembre de 2018.