

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Tresus 10 mg
Escitalopram
Comprimidos Recubiertos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tresus 10 mg

2. COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de escitalopram (como oxalato).

Para consultar la lista completa de excipientes, véase el apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

4 INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y método de administración

La seguridad de dosis diarias superiores a 20 mg no ha sido demostrada.

Escitalopram se administra como dosis diaria única y se puede tomar con o sin alimentos.

Episodios depresivos mayores

La dosis habitual es de 10 mg 1 vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis se podría elevar hasta un máximo de 20 mg diarios.

Por lo general se requieren 2 a 4 semanas para obtener la respuesta antidepresiva. Después de la resolución de los síntomas, se requiere tratamiento de 6 meses mínimo para consolidar la respuesta.

Trastorno de pánico con o sin agorafobia

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg para la primera semana antes de aumentar la dosis a 10 mg diarios. La dosis se puede volver a elevar hasta un máximo de 20 mg diarios, dependiendo de la respuesta individual de los pacientes.

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

Trastorno de ansiedad social

La dosis habitual es de 10 mg 1 vez al día. Por lo general se requieren 2 a 4 semanas para obtener el alivio de los síntomas. Dependiendo de la respuesta individual de los pacientes,

la dosis se podría disminuir con posterioridad a 5 mg o aumentarla hasta un máximo de 20 mg diarios.

El trastorno de ansiedad social es una enfermedad con un curso crónico y se recomienda un tratamiento por 12 semanas para consolidar la respuesta. El tratamiento de los respondedores a largo plazo ha sido estudiado durante 6 meses y se puede considerar a nivel individual para prevenir recidivas; los beneficios terapéuticos deben ser reevaluados a intervalos regulares.

El trastorno de ansiedad social es una terminología diagnóstica bien definida de un trastorno específico que no debe ser confundido con una timidez excesiva. Sólo se indica farmacoterapia si el trastorno interfiere significativamente con las actividades sociales y laborales.

El lugar que tiene este tratamiento respecto a la terapia conductual cognitiva no ha sido evaluado. La farmacoterapia es parte de una estrategia terapéutica global.

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis inicial es de 10 mg 1 vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis se podría elevar hasta un máximo de 20 mg diarios.

El tratamiento a largo plazo de los respondedores ha sido estudiado al menos durante 6 meses en pacientes que reciben 20 mg diarios. Los beneficios terapéuticos y la dosis deben ser reevaluados a intervalos regulares (ver sección 5.1).

Trastorno Obsesivo Compulsivo

La dosis inicial es de 10 mg 1 vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis se podría elevar hasta un máximo de 20 mg diarios.

Dado que el TOC es una enfermedad crónica, los pacientes deben ser tratados por un período suficiente para asegurar que estén libres de síntomas.

Los beneficios terapéuticos y la dosis deben ser reevaluados a intervalos regulares (ver sección 5.1).

Pacientes ancianos (> 65 años de edad)

La dosis inicial es de 5 mg 1 vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis se podría elevar hasta 10 mg diarios (ver sección 5.2).

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

Población Pediátrica (< 18 años de edad)

Escitalopram no se debe usar en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad (ver sección 4.4).

Insuficiencia Renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con daño renal leve a moderado. Se recomienda precaución en pacientes con reducción severa de la función renal (CL_{CR} menor a 30 ml/min) (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las primeras 2 semanas de tratamiento en pacientes con daño hepático leve a moderado. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis se podría elevar hasta 10 mg diarios. Se recomienda precaución y una titulación de dosis muy cuidadosa en pacientes con disminución severa de la función hepática (ver sección 5.2).

Malos metabolizadores de CYP2C19

Para pacientes conocidos por ser malos metabolizadores en relación con CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las primeras 2 semanas de tratamiento. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis se podría elevar hasta 10 mg diarios (ver sección 5.2).

Síntomas de discontinuación observados al detener el tratamiento

Se debe evitar la discontinuación abrupta. Al detener el tratamiento con escitalopram, la dosis se debe disminuir gradualmente durante un período mínimo de 1 a 2 semanas con el fin de disminuir el riesgo de los síntomas de discontinuación (ver sección 4.4 y 4.8). Si ocurren síntomas intolerables después de reducir la dosis o al discontinuar el tratamiento, entonces se podría considerar retomar la dosis indicada con anterioridad. Con posterioridad el médico podría continuar disminuyendo la dosis, pero de forma más gradual.

Metodo de administración

Escitalopram es administrado en una dosis unica al dia y puede ser tomado sin o con comidas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

El tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos e irreversibles de la monoamino oxidasa (inhibidores MAO) está contraindicado debido al riesgo del síndrome de serotonina con agitación, temblores, hipertermia, etc. (ver sección 4.5).

La combinación de escitalopram con inhibidores MAO-A *reversibles* (como la moclobemida) o el inhibidor MAO *reversible no selectivo* linezolid está contraindicado debido al riesgo de manifestación de un síndrome de serotonina (ver sección 4.5).

Escitalopram está contraindicado en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT o síndrome congénito de QT largo.

Escitalopram está contraindicado junto con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Las siguientes advertencias y precauciones especiales se aplican a la clase terapéutica de los SSRI (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina).

Población Pediátrica

Escitalopram no se debe utilizar en el tratamiento de la población pediátrica.

Comportamientos vinculados al suicidio (intento suicida y pensamientos suicidas) y hostilidad (principalmente agresión, conductas de oposición e ira) se observaron con mayor

frecuencia en ensayos clínicos entre niños y adolescentes tratados con antidepresivos, respecto a aquellos tratados con placebo. Sin embargo, en base a la necesidad clínica, si se toma la decisión de tratar, el paciente debe recibir un monitoreo cuidadoso para detectar la aparición de síntomas suicidas. Tampoco existen datos de seguridad de largo plazo en niños y adolescentes respecto al crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

Ansiedad paradójica

Algunos pacientes con trastorno de pánico podrían experimentar mayores síntomas de ansiedad al comenzar el tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica normalmente declina dentro de 2 semanas durante un tratamiento continuado. Se recomienda una dosis de partida baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico (ver sección 4.2).

Convulsiones

Escitalopram se debe discontinuar si el paciente desarrolla convulsiones por primera vez o si existe un aumento en la frecuencia de convulsiones (en pacientes con diagnóstico previo de epilepsia). Los SSRIs se deben evitar en pacientes con epilepsia inestable y los pacientes con epilepsia controlada deben recibir monitoreo cercano.

Manía

Los SSRIs se deben emplear con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Los SSRIs deben ser discontinuados en todo paciente que ingrese a una fase maníaca.

Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un SSRI podría alterar el control glicémico (hipoglicemia o hiperglicemia). Podría ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o hipoglicemiente oral.

Suicidio/ideas suicidas o agravamiento clínico

La depresión se asocia a un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio (eventos asociados al suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una remisión significativa. Dado que es posible que la mejoría no ocurra durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben tener un monitoreo cercano hasta que ocurra dicha mejoría. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio podría aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

Otras afecciones psiquiátricas en las cuales se indica escitalopram también se pueden asociar a un mayor riesgo de eventos vinculados al suicidio. Además, estas afecciones podrían ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, se deben observar las mismas precauciones al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor en caso de tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con historial de eventos asociados al suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, son conocidos por tener un mayor riesgo de pensamientos o intentos de suicidio, y deben recibir un monitoreo cercano durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento en el riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con el placebo en pacientes menores a 25 años de edad.

La supervisión cercana de pacientes y en particular aquellos con riesgo elevado debe acompañar a la terapia farmacológica, especialmente en el tratamiento temprano y después de cambios de dosis.

Los pacientes (y los cuidadores de pacientes) deben ser alertados respecto a la necesidad de monitorear cualquier agravamiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales de comportamiento y solicitar asesoría médica de inmediato si se presentan estos síntomas.

Acatisia/intranquilidad psicomotora

El uso de SSRIs/SNRIs ha sido asociado al desarrollo de acatisia, caracterizada por una intranquilidad subjetiva de angustia o desagrado y la necesidad de moverse, acompañada a menudo por la incapacidad para sentarse o permanecer quieto. Esto ocurre con mayor frecuencia dentro de las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas podría ser perjudicial un aumento de dosis.

Hiponatremia

La hiponatremia, debido probablemente a la secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), ha sido informada raras veces con el uso de SSRIs y por lo general se resuelve al discontinuar la terapia. Se debe tener precaución en pacientes de riesgo, como los ancianos, o bien pacientes con cirrosis o si se utiliza en combinación con otros medicamentos que podrían causar hiponatremia.

Hemorragia

Han existido informes de anomalías por hemorragia cutánea, como equimosis y púrpura, con los SSRIs. SSRIs/SNRIS pueden incrementar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6 y 4.8). Se recomienda precaución en pacientes que toman SSRIs, especialmente en caso de uso concomitante con anticoagulantes orales, con medicamentos conocidos por afectar la función plaquetaria (por ejemplo, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipiridamol) y en pacientes con tendencias hemorrágicas conocidas.

TEC (terapia electroconvulsiva)

Existe experiencia clínica limitada con la administración concomitante de SSRIs y TEC, y en consecuencia se recomienda precaución.

Síndrome de serotonina

Se recomienda precaución si se utiliza escitalopram en forma simultánea con medicamentos con efectos serotoninérgicos como sumatriptan y otros triptanos, tramadol y triptófano.

En raras ocasiones, el síndrome de serotonina ha sido informado en pacientes que utilizan SSRIs en forma simultánea con medicamentos serotoninérgicos. Una combinación de síntomas tales como agitación, temblor, mioclonía e hipertermia podrían indicar el desarrollo de esta afección. Si así ocurre, el tratamiento con SSRIs y el medicamento serotoninérgico debe ser discontinuado de inmediato e iniciar una terapia sintomática.

Hierba de San Juan

El uso concomitante de SSRIs y hierbas medicinales que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) podría causar una mayor incidencia de reacciones adversas (ver sección 4.5).

Síntomas de discontinuación observados al detener el tratamiento

Los síntomas de discontinuación al detener el tratamiento son comunes, especialmente si la discontinuación es abrupta (ver sección 4.8). En ensayos clínicos, los eventos adversos observados con la discontinuación del tratamiento ocurrieron aproximadamente en el 25% de los pacientes tratados con escitalopram y 15% de los pacientes que tomaban placebo.

El riesgo de síntomas de discontinuación podría depender de varios factores que incluyen la duración y dosis terapéutica y la velocidad de reducción de dosis. Las reacciones informadas más comunes incluyen mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náusea y/o vómitos, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Por lo general estos síntomas son leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes podrían ser severos.

Ocurren habitualmente dentro de los primeros días de discontinuación del tratamiento, pero existen informes muy raros de dichos síntomas en pacientes que han olvidado una dosis por descuido.

En general, estos síntomas son autolimitantes y habitualmente se resuelven dentro de 2 semanas, aunque en algunos pacientes se podrían prolongar (2-3 meses o más). Por lo tanto, se recomienda que escitalopram sea disminuido gradualmente al discontinuar el tratamiento durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo a las necesidades del paciente (ver "Síntomas de discontinuación observados al detener el tratamiento", sección 4.2).

Enfermedad coronaria

Debido a la limitada experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad coronaria (ver sección 5.3).

Prolongación del intervalo QT

Se ha encontrado que escitalopram causa una prolongación dosis-dependiente del intervalo QT. Se han informado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo torsión de punta durante el período de posventa, principalmente en pacientes mujeres, con hipocalcemia, o con prolongación preexistente del intervalo QT u otras enfermedades cardíacas (ver secciones 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 y 5.1).

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa o bien en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardíaca descompensada.

La alteración de electrolitos como hipocalcemia e hipomagnesemia eleva el riesgo de arritmias malignas y debería ser corregida antes de iniciar el tratamiento con escitalopram.

Si se tratan pacientes con enfermedad cardíaca estable, se debe considerar una revisión del ECG antes de comenzar el tratamiento.

Si ocurren signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con escitalopram, la terapia debe ser discontinuada y se debe realizar un ECG.

Glaucoma de Ángulo Cerrado

Los SSRI's incluyendo escitalopram podrían tener un efecto en el tamaño de la pupila generando midriasis. El efecto midriático tiene la capacidad de reducir el ángulo ocular, llevando a un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes con predisposición. En consecuencia, escitalopram se debe usar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o antecedentes de glaucoma.

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) / inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Ha habido informes de disfunción sexual duradera donde los síntomas han continuado a pesar de la interrupción de los ISRS / IRSN.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Combinaciones contraindicadas

IMAOs no selectivos irreversibles

Se han informado casos de reacciones graves en pacientes que reciben un SSRI asociado a un inhibidor no selectivo e irreversible de la monoamino oxidasa (IMAO) en pacientes que han discontinuado recientemente el tratamiento con SSRI's y han iniciado dicho tratamiento con el IMAO (ver sección 4.3). En algunos casos, el paciente desarrolló síndrome de serotonina (ver sección 4.8).

Escitalopram está contraindicado en combinación con IMAOs irreversibles no selectivos. Escitalopram se puede iniciar 14 días después del discontinuar el tratamiento con un IMAO irreversible. Deben transcurrir al menos 7 días después de discontinuar el tratamiento con escitalopram antes de iniciar tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

Inhibidor MAO-A reversible selectivo (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome de serotonina, la asociación de escitalopram con un inhibidor MAO-A como la moclobemida está contraindicada (ver sección 4.3). Si la asociación demuestra ser necesaria, se debe iniciar a la dosis mínima recomendada y se debe reforzar el monitoreo clínico.

Inhibidor MAO reversible no selectivo (linezolid)

El antibiótico linezolid es un inhibidor MAO reversible no selectivo y no se debe administrar a pacientes tratados con escitalopram. Si la asociación demuestra ser necesaria, se debe administrar con dosis mínimas y bajo monitoreo clínico cercano (ver sección 4.3).

Inhibidor MAO-B irreversible selectivo (selegilina)

En combinación con selegilina (inhibidor MAO-B irreversible), se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar un síndrome de serotonina. Dosis de selegilina de hasta 10 mg/día han sido coadministradas en forma segura con citalopram racémico.

Prolongación del intervalo QT

No se han realizado estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de escitalopram asociado a otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. No se puede excluir un efecto aditivo de escitalopram y estos medicamentos. Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de escitalopram con medicamentos que prolongan el intervalo QT, como los antiarrítmicos Clase IA y III, anti psicóticos (ej. derivados de fenotiazina, pimozida,

haloperidol), antidepresivos tricíclicos, ciertos agentes antimicrobianos (ej. sparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, tratamientos contra la malaria, en particular halofantrina), ciertos antihistamínicos (astemizol, hidroxizina, mizolastina).

Asociaciones que requieren precauciones de uso

Medicamentos serotoninérgicos

La coadministración con medicamentos serotoninérgicos (por ejemplo, tramadol, sumatriptano y otros triptanos) podría llevar a un síndrome de serotonina.

Medicamentos que reducen el umbral de convulsiones

Los SSRIs pueden reducir el umbral de convulsiones. Se recomienda precaución al usar en forma simultánea con otros medicamentos capaces de disminuir el umbral de convulsiones (como los antidepresivos (tricíclicos, SSRIs), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropion y tramadol).

Litio, triptófano

Ha habido informes de efectos potenciados al administrar SSRIs junto con litio o triptófano, por lo tanto, el uso concomitante de SSRIs con estos medicamentos se debe realizar con precaución.

Hierba de San Juan

El uso concomitante de SSRIs y hierbas medicinales que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) podría causar una mayor incidencia de reacciones adversas (ver sección 4.4).

Hemorragia

Podría ocurrir alteración de efectos anticoagulantes al combinar escitalopram con anticoagulantes orales. Los pacientes que reciben terapia anticoagulante oral deberían tener un monitoreo cuidadoso de la coagulación al iniciar o suspender escitalopram (ver sección 4.4).

El uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) podría elevar la tendencia a la hemorragia (ver sección 4.4).

Alcohol

No se esperan interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre escitalopram y el alcohol. Sin embargo, al igual que con otros medicamentos psicotrópicos, la combinación con alcohol no es recomendable.

Medicamentos que inducen hipocalcemia/hipomagnesemia

Se debe tener precaución respecto al uso simultáneo de medicamentos que inducen hipocalcemia/hipomagnesemia, ya que estas afecciones elevan el riesgo de arritmias malignas (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

Influencia de otros medicamentos en la farmacocinética del escitalopram

El metabolismo del escitalopram es mediado principalmente por CYP2C19. CYP3A4 y CYP2D6 también podrían contribuir al metabolismo, aunque en un grado menor. El metabolismo del metabolito principal S-DCT (escitalopram desmetilado) parece ser parcialmente catalizado por CYP2D6.

La coadministración de escitalopram con omeprazol 30 mg una vez al día (un inhibidor CYP2C19) causó un incremento moderado (aproximadamente 50%) en las concentraciones plasmáticas de escitalopram.

La coadministración de escitalopram con cimetidina 400 mg 2 veces al día (inhibidor enzimático general de potencia moderada) causó un incremento moderado (aproximadamente 70%) en las concentraciones plasmáticas de escitalopram. Se recomienda precaución al administrar escitalopram en combinación con cimetidina. Se podría justificar un ajuste de dosis.

Por lo tanto, se debe tener precaución al usar simultáneamente con inhibidores CYP2C19 (ej. omeprazol, esomeprazol, fluvoxamina, fluconazol, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Podría ser necesario reducir la dosis de escitalopram en base al monitoreo de efectos secundarios durante el tratamiento concomitante.

Efecto de escitalopram en la farmacocinética de otros medicamentos

Escitalopram es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución al coadministrar escitalopram con medicamentos que son metabolizados principalmente por esta enzima y que tienen un índice terapéutico estrecho, ejemplo, flecainida, propafenona y metoprolol (al utilizarse en insuficiencia cardiaca) o algunos medicamentos que actúan a nivel del SNC que son metabolizados principalmente por CYP2D6, por ejemplo, antidepresivos tales como desipramina, clomipramina o nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridazina y haloperidol. Se podría justificar un ajuste de dosis (ver sección 4.4).

La coadministración con desipramina o metoprolol generó en ambos casos un incremento de 2 veces en los niveles plasmáticos de estos 2 sustratos de CYP2D6.

Estudios In vitro han demostrado que escitalopram también podría causar una inhibición débil de CYP2C19. Se recomienda precaución con el uso concomitante de medicamentos que son metabolizados por CYP2C19.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Respecto a exposición en el embarazo, sólo se dispone de datos clínicos limitados para escitalopram. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Escitalopram no se debe usar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario y sólo después de una cuidadosa evaluación de riesgos y beneficios.

Se debe vigilar a los neonatos si el uso materno de escitalopram continúa a las fases posteriores del embarazo, especialmente durante el tercer trimestre. Se debe evitar la discontinuación abrupta durante el embarazo.

Se pueden presentar los siguientes síntomas en el neonato después del uso materno de SSRI/SNRI en las fases avanzadas del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglicemia, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblores, agitación, irritabilidad, letargia, llanto permanente, somnolencia y dificultad para dormir. Éstos síntomas se podrían deber a efectos serotoninérgicos o síntomas de discontinuación.

En la mayoría de los casos, las complicaciones comienzan inmediatamente o poco después del parto (<24 horas).

Datos epidemiológicos indican que el uso de SSRIs en el embarazo, especialmente en el embarazo tardío, podría elevar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (PPHN). El riesgo observado fue aproximadamente de 5 casos por cada 1000 embarazos. En la población general se presentan 1 a 2 casos de PPHN por cada 1000 embarazos.

Los datos de observación indican un aumento del riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto después de la exposición a SSRI/SNRI en el mes anterior al nacimiento (ver secciones 4.4, 4.8).

Lactancia (Amamantamiento)

Se espera que escitalopram sea excretado en la leche materna.

En consecuencia, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

Datos en animales muestran que citalopram podría afectar la calidad de los espermatozoides (ver sección 5.3). Informes de casos en seres humanos con algunos SSRIs muestran que el efecto en la calidad de los espermatozoides es reversible. Hasta el momento no se ha observado un impacto en la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Aunque escitalopram ha demostrado no afectar la función intelectual o el rendimiento psicomotor, cualquier medicamento psicoactivo podría alterar el juicio o las habilidades. Se debe prevenir a los pacientes respecto al riesgo potencial sobre su capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria.

4.8 Efectos indeseables

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana de tratamiento y en general disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento permanente.

Las reacciones adversas conocidas para los SSRIs e informadas además para escitalopram en estudios clínicos controlados con placebo o bien como eventos espontáneos posventa se detallan a continuación por órgano o sistema y frecuencia.

Las frecuencias se obtienen de los estudios clínicos; no están corregidas por placebo.

Las frecuencias se definen del siguiente modo:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

No común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raro ($< 1/10.000$)

Desconocidos (no se pueden estimar a partir de datos disponibles).

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Desconocido: Trombocitopenia

Trastornos del Sistema Inmune

Raro: Reacción anafiláctica

Trastornos endocrinos

Desconocido: Secreción inadecuada de ADH

Metabolismo y trastornos nutricionales

Común: Menor apetito, mayor apetito, aumento de peso

No común: Reducción de peso

Desconocido: Hiponatremia, anorexia²

Trastornos psiquiátricos

Común: Ansiedad, intranquilidad, sueños anormales

Hombres y mujeres: reducción de la libido

Mujeres: anorgasmia

No común: Bruxismo, agitación, nerviosismo, ataque de pánico, estado de confusión

Raro: Agresión, despersonalización, alucinaciones

Desconocido: Manía, ideación suicida y comportamiento suicida²

Alteraciones del sistema nervioso

Muy común: Cefalea

Común: Insomnio, somnolencia, mareo, parestesias, temblores

No común: Alteración del sabor, trastornos del sueño, síncope

Raro: Síndrome de serotonina

Desconocido: Disquinesia, alteración del movimiento, convulsión, acatisia/intranquilidad psicomotora¹

Trastornos oculares

No común: Midriasis, alteración visual

Trastornos auditivos y del laberinto

No común: Tinnitus

Trastornos cardiacos

No común: Taquicardia

Raro: Bradicardia

Desconocido: Electrocardiograma con prolongación QT, arritmia ventricular que incluye torsión de punta

Trastornos vasculares

Desconocido: Hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Común: Sinusitis, bostezo

No común: Epistaxis

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Náusea

Común: Diarrea, constipación, vómitos, boca seca

No común: Hemorragias gastrointestinales (incluyendo hemorragia rectal)

Trastornos hepatobiliares

Desconocido: Hepatitis, pruebas de función hepática anormales

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo

Común: Mayor sudoración

No común: Urticaria, alopecia, sarpullido, prurito
Desconocido: Equimosis, angioedema

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo

Común: Artralgia, mialgia

Trastornos urinarios y renales

Desconocido: Retención de orina

Trastornos de mamas y sistema reproductivo

Común: Hombres: trastorno eyaculatorio, impotencia

No común: Mujeres: metrorragia, menorragia

Desconocido: Galactorrea

Hombres: priapismo

Hemorragia posparto³

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Común: Fatiga, pirexia

No común: Edema

¹ Se han informado estos eventos para la clase terapéutica de SSRIs.

² Se han informado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con escitalopram o poco después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4)

³ Se han informado estos eventos para la clase terapéutica SSRIs/SNRIs (ver secciones 4.4, 4.6)

Prolongación del intervalo QT

Se han informado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo torsión de punta durante el período de posventa, principalmente en pacientes mujeres, con hipocalcemia, o con prolongación del intervalo QT preexistente u otras enfermedades cardíacas (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 y 5.1).

Efectos por clases

Estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes mayores de 50 años de edad, muestran un aumento en el riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben SSRIs y TCAs. El mecanismo que lleva a este riesgo es desconocido.

Síntomas de discontinuación observados al detener el tratamiento

La discontinuación de los SSRIs/SNRIs (en particular si es abrupta) lleva habitualmente a síntomas de discontinuación. Las reacciones informadas más comunes incluyen mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náusea y/o vómitos, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Por lo general estos eventos son leves a moderados y son autolimitantes, sin embargo, en algunos pacientes podrían ser severos y/o prolongados. En consecuencia, se recomienda la discontinuación gradual del tratamiento con escitalopram cuando ya no se requiera, mediante la reducción gradual de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

4.9 Sobredosis

Toxicidad

Los datos clínicos de sobredosis con escitalopram son limitados y muchos casos involucran sobredosis simultánea de otros fármacos. En la mayoría de los casos se han informado síntomas leves o nulos. En raras ocasiones se han informado casos fatales de sobredosis por escitalopram con la droga sola; la mayoría de los casos involucran sobredosis con medicación concomitante. Se han ingerido dosis entre 400 y 800 mg de escitalopram solo sin ningún síntoma severo.

Síntomas

Los síntomas observados en informes de sobredosis de escitalopram incluyen síntomas relacionados principalmente con el sistema nervioso central (variando de mareo, temblor y agitación a casos raros de síndrome de serotonina, convulsiones y coma), el sistema gastrointestinal (náuseas/vómito), y el sistema cardiovascular (hipotensión, taquicardia, prolongación QT y arritmia) y alteración del equilibrio de electrolitos/líquido (hipocalcemia, hiponatremia).

Manejo

No existe un antídoto específico. Crear y mantener una vía aérea, asegurar un suministro suficiente de oxígeno y la función respiratoria. Se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activado. El lavado gástrico se debe realizar lo más pronto posible después de la ingesta oral. Se recomienda el monitoreo cardíaco y de signos vitales, junto con medidas generales de soporte sintomático.

Se recomienda el monitoreo ECG en caso de sobredosis, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva/bradiarritmias, en pacientes que usan medicación simultánea que prolonga el intervalo QT, o bien en pacientes con alteraciones metabólicas, por ejemplo, daño hepático.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: N06AB10

Mecanismo de acción

Escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (5-HT), con alta afinidad por el sitio de unión primario. Se une además a un sitio alostérico en el transportador de serotonina con una afinidad 1000 veces menor.

Escitalopram tiene una afinidad baja o nula por diversos receptores, incluyendo 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ y D₂, adrenoceptores α_1 -, α_2 -, β -, receptores de histamina H₁, muscarina colinérgicos, de benzodiazepinas y opiáceos.

La inhibición de la recaptación de 5-HT probablemente es el único mecanismo de acción que explicaría los efectos clínicos y farmacológicos del escitalopram.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio de ECG doble ciego y controlado con placebo en personas sanas, el cambio de QTc respecto a la línea basal (corrección de Fridericia) fue 4.3 mseg (IC 90%: 2.2, 6.4) a la dosis de 10 mg/día y 10.7 mseg (IC 90%: 8.6, 12.8) a la dosis supratrapéutica de 30 mg/día (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 y 4.9).

Eficacia clínica

Episodios depresivos mayores

Escitalopram ha resultado ser efectivo en el tratamiento agudo de episodios depresivos mayores en 3 o 4 estudios de corto plazo (8 semanas) con doble ciego y controlado con placebo. En un estudio de largo plazo sobre prevención de recidivas, 274 pacientes que habían respondido durante una fase terapéutica abierta inicial de 8 semanas con escitalopram 10 o 20 mg/día, fueron aleatorizados para continuar con escitalopram a la misma dosis, o bien placebo, hasta por 36 semanas. En este estudio, los pacientes que recibieron escitalopram permanente experimentaron un tiempo para recidivas significativamente mayor durante las 36 semanas posteriores, en comparación a aquellos que recibieron el placebo.

Trastorno de ansiedad social

Escitalopram fue efectivo en 3 estudios de corto plazo (12 semanas) y en respondedores en un estudio de prevención de recidivas de 6 meses en trastorno de ansiedad social. En un estudio de búsqueda de dosis de 24 semanas, se ha demostrado la eficacia de 5, 10 y 20 mg de escitalopram.

Trastorno de ansiedad generalizada

Escitalopram en dosis de 10 y 20 mg/día fue efectivo en un total de 4 estudios controlados con placebo.

En datos combinados de 3 estudios con diseño similar que incluyeron 421 pacientes tratados con escitalopram y 419 pacientes tratados con placebo, hubo respectivamente un 47.5% y 28.9% de respondedores y 37.1% y 20.8% de remitores. Se observó un efecto sostenido a partir de la semana 1.

La mantención de la eficacia de escitalopram 20 mg/día se demostró en un estudio aleatorizado de mantención de eficacia de 24 a 76 semanas en 373 pacientes que habían respondido durante el tratamiento abierto inicial de 12 semanas.

Trastorno Obsesivo-Compulsivo

En un estudio clínico con doble ciego y aleatorizado, escitalopram 20 mg/día se diferenció del placebo en el puntaje total Y-BOCS después de 12 semanas. Después de 24 semanas, 10 y 20 mg/día de escitalopram fueron superiores en comparación al placebo.

La prevención de recidivas fue demostrada para 10 y 20 mg/día de escitalopram en pacientes que respondieron a escitalopram en un período abierto de 16 semanas y que ingresaron a un período de 24 semanas aleatorizado, con doble ciego y controlado con placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción es casi completa e independiente de la ingesta de alimentos (tiempo medio para concentración máxima (media T_{max}) es de 4 horas después de dosificación múltiple). Al

igual que con escitalopram racémico, la biodisponibilidad absoluta del escitalopram se estima en torno al 80%.

Distribución

El volumen de distribución aparente ($V_{d,\beta}$ /F) después de la administración oral es 12 a 26 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas es menor al 80% para escitalopram y sus principales metabolitos.

Biotransformación

Escitalopram es metabolizado en el hígado a los metabolitos desmetilados y bidesmetilados. Ambos son farmacológicamente activos. Por otro lado, el nitrógeno puede ser oxidado a la forma de metabolito N-óxido. La sustancia original y los metabolitos son parcialmente excretados como glucurónidos. Con posterioridad a dosificación múltiple, las concentraciones medias de los desmetil y bidesmetil metabolitos son habitualmente 28 - 31% y <5% de la concentración de escitalopram, respectivamente. La biotransformación de escitalopram al metabolito desmetilado es mediada principalmente por CYP2C19. Es posible cierta contribución de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6.

Eliminación

La vida media de eliminación ($T_{1/2\beta}$) después de dosis múltiples es de 30 horas y el clearance plasmático oral (Cl_{oral}) es de 0.6 l/min. Los metabolitos mayores tienen una vida media significativamente mayor.

Se asume que escitalopram y los metabolitos mayores son eliminados por la vía hepática (metabólica) y la vía renal, donde la mayor parte de la dosis es excretada como metabolitos en la orina.

La farmacocinética es lineal. Los niveles plasmáticos en el estado estable se alcanzan después de 1 semana. Concentraciones promedio en el estado estable de 50 nmol/l (rango 20 a 125 nmol/l) se alcanzan a una dosis diaria de 10 mg.

Pacientes ancianos (> 65 años de edad)

Escitalopram parece ser eliminado con mayor lentitud en pacientes ancianos respecto a pacientes de menor edad. La exposición sistémica (AUC) es como un 50% mayor en los ancianos respecto a voluntarios sanos jóvenes (ver sección 4.2).

Función hepática reducida

En pacientes con deterioro hepático leve o moderado (criterios Child-Pugh A y B), la vida media de escitalopram fue el doble de larga y la exposición un 60% mayor que en personas con función hepática normal (ver sección 4.2).

Función renal reducida

Con citalopram racémico, se ha observado una vida media más larga y un incremento menor en la exposición en pacientes con función renal reducida (Cl_{cr} 10-53 ml/min). Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos no han sido estudiadas, pero podrían estar elevadas (ver sección 4.2).

Polimorfismo

Se ha observado que los malos metabolizadores en relación con CYP2C19 tienen una concentración plasmática de escitalopram 2 veces mayor a los metabolizadores amplios. No se observó un cambio significativo en la exposición en los malos metabolizadores respecto a CYP2D6 (ver sección 4.2).

5.3 Datos de seguridad preclínicos

No se realizó una batería convencional completa de estudios preclínicos con escitalopram, aunque los estudios toxicocinéticos y toxicológicos comparativos 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 cardiaca, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, después de tratamiento durante algunas semanas al utilizar dosis que causaron toxicidad general. La cardiotoxicidad pareció tener correlación con las concentraciones plasmáticas máximas en lugar de las exposiciones sistémicas (AUC). Las concentraciones plasmáticas máximas a un nivel de no efecto fueron superiores (8 veces) a las alcanzadas durante el uso clínico, aunque el AUC para escitalopram sólo fue 3 a 4 veces mayor que la exposición alcanzada durante el uso clínico. Los valores AUC para el enantiómero S de citalopram fueron 6 a 7 veces mayores que la exposición lograda durante el uso clínico. Estos resultados se relacionan probablemente con una influencia exagerada sobre las aminas biogénicas, es decir, en forma secundaria a los efectos farmacológicos primarios, lo que se traduce en efectos hemodinámicos (reducción del flujo coronario) e isquemia. Sin embargo, no está claro el mecanismo exacto de cardiotoxicidad en ratas. La experiencia clínica con citalopram y la experiencia de ensayos clínicos con escitalopram no indican que estos resultados tengan alguna correlación clínica.

Se han observado mayores niveles de fosfolípidos en algunos tejidos como pulmón, epidídimo e hígado después del tratamiento de ratas con escitalopram y citalopram por períodos más prolongados. Los hallazgos en el epidídimo e hígado se observaron a niveles de exposición similares a los presentes en seres humanos. El efecto es reversible después del cese del tratamiento. Se ha observado acumulación de fosfolípidos (fosfolipidosis) en animales en relación con muchos medicamentos anfifílicos catiónicos. Se desconoce si este fenómeno tiene alguna relevancia significativa para el ser humano.

En el estudio de toxicidad del desarrollo en ratas, se observaron efectos embriotóxicos (menor peso fetal y retardo reversible de la osificación) a exposiciones, en términos de AUC, superiores a las alcanzadas durante el uso clínico. No se observó una mayor frecuencia de malformaciones. Un estudio pre y postnatal mostró menor sobrevivencia durante el período de lactancia a exposiciones, en términos de AUC, superiores a las alcanzadas durante el uso clínico.

Datos en animales han mostrado que citalopram induce una disminución del índice de fertilidad y el índice de embarazo, disminución en la cantidad de implantación y espermatozoides anormales a un nivel de exposición muy superior a la exposición humana. No se dispone de datos para escitalopram en animales asociados a este aspecto.

6 INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

6.1 Listado de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monihidrato

Celulosa microcristalina PH-101

Croscarmelosa de sodio

Hipromelosa 2910 3 cps
Estearato de magnesio, vegetal
Dióxido de silicio coloidal anhidro

Recubrimiento

Hipromelosa 2910 3 cps
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol 6000
Talco

6.2 Condición de almacenamiento

Almacenar a no más de 25°C

Mantener fuera del alcance de los niños

RES. 12348 de 2021