Ref. No: MT239618/10

Reg. I.S.P. N°F-12973/08



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL IPRAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL **IPRAN**

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 v 20 mg INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRO

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto contiene:

Escitalopram

10 mg o 20 mg

(como escitalopram oxalato)

Firma Profesional: Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, povidona, talco, estearato de magnesio, almidón de maíz, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, colorante D y C amarillo Nº 10, laca alumínica, colorante FD y C azul Nº 1, laca alumínica.

FARMACOLOGIA:

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Nº Registro:

UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS

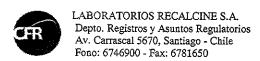
0 9 FEB 2011

Escitalopram, el S-enantiómero del citalopram racémico, actúa inhibiendo de forma selectiva la recaptación de serotonina (5-HT) por parte de la membrana presináptica neuronal, potenciando la transmisión serotoninérgica en el sistema nervioso central.

Estudios in vitro e in vivo en animales sugieren que escitalopram es un inhibidor de la recaptación de serotonina altamente selectivo, con efectos mínimos sobre la recaptación neuronal de norepinefrina y dopamina. Escitalopram es al menos 100 veces más potente que el Renantiómero con respecto a la inhibición de la recaptación de 5-HT y a la inhibición de la velocidad de excitación neuronal de 5-HT. En un modelo de efecto antidepresivo en ratas, el tratamiento a largo plazo (hasta 5 semanas) con escitalopram no indujo tolerancia. Escitalopram no tiene o tiene una muy baja afinidad por los receptores serotoninérgicos (5-HT₁₋₇) u otros receptores, incluyendo los receptores alfa- y beta-adrenérgicos, dopaminérgicos (D₁₋₅), histaminérgicos (H_{1-3}), muscarínicos (M_{1-5}) y benzodiazepínicos. Escitalopram tampoco se une o tiene una baja afinidad por distintos canales iónicos, incluyendo los canales de Na⁺, K⁺, Cl⁻ v Ca⁺⁺. Se ha postulado que el antagonismo de los receptores muscarínicos, histaminérgicos y adrenérgicos estaría asociado con diversos efectos adversos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares de otros medicamentos psicotrópicos.

FARMACOCINETICA:

Los perfiles farmacocinéticos de dosis única y múltiple de escitalopram son lineales y proporcionales a la dosis en el rango de 10 a 30 mg/día. La biotransformación de escitalopram es



recomendada de escitalopram para la mayoría de los pacientes con afecciones hepáticas es de 10 mg.

Disfunción renal: En pacientes con disfunción renal leve a moderada, el clearance oral de citalopram fue reducido en un 17% comparado con los sujetos normales. No se recomienda ningún ajuste de dosis para tales pacientes. No existe información disponible sobre la farmacocinética de escitalopram en pacientes con disfunción renal severa (clearance de creatinina < 20 ml/min).

INDICACIONES:

Su uso está indicado para:

- Tratamiento de los del trastornos depresivos mayores y de mantención para evitar la recaída.
- Tratamiento de los trastornos de pánico con o sin agorafobia.
- Tratamiento de la ansiedad social.
- Tratamiento de la ansiedad generalizada.
- Tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

POSOLOGIA:

Vía de administración: Oral. Los comprimidos se pueden administrar en la mañana o en la tarde, con o sin los alimentos.

Trastorno depresivo mayor

Dosis habitual en adultos: La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg después de una semana de tratamiento como mínimo.

En general, la respuesta antidepresiva se obtiene a las 2 - 4 semanas. Después de la resolución de los síntomas, se requiere un periodo de tratamiento de al menos 6 meses para consolidar la respuesta.

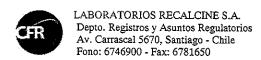
Los pacientes deben ser periódicamente re-evaluados para determinar la necesidad de una terapia de mantención y la dosis apropiada para tal tratamiento.

Trastorno de pánico con o sin agorafobia

Dosis habitual en adultos: Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 5 mg durante la primera semana, antes de aumentar la dosis a 10 mg al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente.

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

Trastorno de ansiedad social



individual del paciente, se puede aumentar hasta 10 mg al día. Se recomienda precaución y cuidado especial de ajuste de dosis en pacientes con función hepática gravemente reducida. Por otra parte, no es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con disfunción renal leve a moderada, pero este medicamento debe ser usado con precaución en aquellos con disfunción

renal severa.

En pacientes conocidos como metabolizadores lentos con respecto a la CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las 2 primeras semanas de tratamiento. Según la respuesta individual del paciente, se puede incrementar la dosis hasta 10 mg.

Síntomas de deprivación observados durante la suspensión del tratamiento: Debe evitarse la suspensión brusca del tratamiento. Cuando se suspende el tratamiento con escitalopram, la dosis debe reducirse paulatinamente durante un periodo de, al menos, una a dos semanas, con objeto de disminuir el riesgo de que aparezcan síntomas de retirada. En el caso de que aparezcan síntomas que el paciente no pueda tolerar después de una disminución de dosis o durante la retirada del tratamiento, debe valorarse la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente.

Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de forma más gradual.

CONTRAINDICACIONES:

Su uso se encuentra contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes que están siguiendo un tratamiento con medicamentos inhibidores de la monoamino oxidasa.
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al escitalopram o citalopram o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Pacientes que están en tratamiento con pimozida.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

- Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.
- Embarazo: En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas, la administración oral de escitalopram (56, 112 ó 150 mg/kg/día) a animales preñados durante el período de organogénesis produjo una disminución del peso corporal fetal y un retraso en la osificación, que estaban asociados a las dos dosis más altas (aproximadamente ≥ 56 veces la dosis humana recomendada máxima [MRHD] de 20 mg/día sobre una base de área de superficie corporal [mg/m²]). La toxicidad maternal (signos clínicos y disminución de la ganancia de

Ref. No :MT239618/10

Reg. I.S.P. N°F-12973/08



FOLLETO DE IMFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL IPRAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

se mantuvo inalterada. La dosis recomendada en los pacientes de edad avanzada es de 10 mg/día.

- Interacción con inhibidores de la monoamino oxidasa: Se han reportado reacciones serias y algunas veces fatales, en pacientes que han recibido concomitantemente medicamentos inhibidores de la recaptación de serotonina con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), incluyendo hipertermia, rigidez, mioclonus, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios del estado mental que incluyen una agitación extrema que puede progresar a delirio y coma. También se han reportado estas reacciones en pacientes que han interrumpido recientemente el tratamiento con el ISRS y que han comenzado una terapia con un IMAO. Algunos casos presentaron características similares al síndrome maligno neuroléptico. Además, datos limitados en animales sobre los efectos del uso combinado de ISRSs e IMAOs sugieren que estos medicamentos pueden actuar sinérgicamente para elevar la presión arterial y evocar un comportamiento excitatorio. Por lo tanto, se recomienda que escitalopram no sea usado en combinación con un IMAO o dentro de los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con un IMAO. Similarmente, se deben dejar pasar al menos 14 días después de suspender la administración de escitalopram antes de comenzar a tomar un IMAO.
- Hiponatremia: Se ha reportado un caso de hiponatremia en asociación con el tratamiento con escitalopram. Se han reportado varios casos de hiponatremia o SIADH (síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética) en asociación con el citalopram racémico. Todos los pacientes que han manifestado estos efectos se han recuperado con la discontinuación del escitalopram o citalopram y/o la intervención médica. También se han reportado hiponatremia y SIADH en asociación con otros fármacos disponibles, eficaces en el tratamiento de trastornos depresivos mayores.
- Activación de Manía/Hipomanía: En estudios clínicos placebo-controlados de escitalopram, se ha reportado la activación de manía/hipomanía en uno (0,1%) de los 715 pacientes tratados con escitalopram y en ninguno de los 592 pacientes tratados con placebo. También se ha reportado la activación de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con alteraciones afectivas mayores tratados con citalopram racémico y con otros medicamentos disponibles, eficaces en el tratamiento de trastornos depresivos mayores. Al igual que con otros fármacos antidepresivos, escitalopram debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de manía.
- Convulsiones: Aunque se han observado efectos anticonvulsivantes del citalopram racémico en estudios en animales, escitalopram no ha sido sistemáticamente evaluado en pacientes con alteraciones convulsivas. Estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos durante los ensayos premarketing del producto. En estudios clínicos de escitalopram, no ocurrieron convulsiones en sujetos expuestos a escitalopram. Como el caso de otros fármacos eficaces en



inmediatamente si se producen los eventos antes mencionados y el tratamiento sintomático de apoyo debe iniciarse lo antes posible.

Sangrado anormal: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), incluyendo escitalopram, pueden aumentar el riesgo de sangrado. Se recomienda precaución en pacientes tratados con ISRS, especialmente en aquellos tratados concomitantemente con anticoagulantes orales, con medicamentos que se conoce que afectan la función plaquetaria (p.ej. antipsicóticos atípicos y fenotiacinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, warfarina y otros anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroidales (AINES), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con tendencia a hemorragias.

Los informes de casos y estudios epidemiológicos (caso-control y diseño de cohorte) han demostrado una asociación entre el uso de drogas que interfieren con la recaptación de la serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. Los eventos de sangrado relacionados con el uso de los ISRS e IRSN van desde equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias que amenazan la vida.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: La experiencia clínica con escitalopram en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se recomienda tener precaución al usar escitalopram en pacientes con enfermedades o condiciones que produzcan alteraciones del metabolismo o de las respuestas hemodinámicas. Escitalopram no ha sido sistemáticamente evaluado en pacientes con antecedentes recientes de infarto al miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron generalmente excluidos de los estudios clínicos durante los ensayos premarketing del producto.

En sujetos con disfunción hepática, el clearance del citalopram racémico disminuyó y las concentraciones plasmáticas aumentaron. La dosis recomendada de escitalopram en pacientes con disfunción hepática es de 5 mg/día y después de 2 semanas de acuerdo a la respuesta subir a 10 mg/día.

Debido a que escitalopram es extensamente metabolizado, la excreción de la droga inalterada en la orina es una vía de eliminación menor. Hasta que un adecuado número de pacientes con disfunción renal severa (clearance de creatinina < 20 ml/min) haya sido evaluado durante el tratamiento crónico con escitalopram, éste deberá ser usado con precaución en tales pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIO AL PROFESIONAL

INTERACCIONES:

Se ha descrito que pueden ocurrir interacciones con los siguientes medicamentos:

 Medicamentos que actúan a nivel del SNC: Debido a los efectos de escitalopram a nivel del SNC, se debe tener precaución cuando es administrado en combinación con otros fármacos que actúan centralmente.

Ref. Nº: MT239618/10

Reg. I.S.P. N°F-12973/08



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

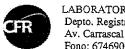
FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL IPRAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

coadministración de escitalopram (20 mg) y ritonavir (600 mg), un potente inhibidor de CYP3A4, no afectó significativamente la farmacocinética de escitalopram. Debido a que escitalopram es metabolizado por un sistema enzimático múltiple, la inhibición de una sola enzima podría no disminuir apreciablemente el clearance de escitalopram.

- Drogas metabolizadas por el CYP2D6: Estudios in vitro no revelaron un efecto inhibitorio de escitalopram sobre CYP2D6. Además, los niveles al estado estacionario del citalopram racémico no fueron significativamente diferentes en pobres metabolizadores y extensos metabolizadores CYP2D6 después de la administración de dosis múltiples de citalopram, sugiriendo que es poco probable que la coadministración de escitalopran y un fármaco que inhibe el CYP2D6 tenga efectos clínicamente significativos sobre el metabolismo de escitalopram. Sin embargo, hay datos limitados Estudios in vivo que sugieren que escitalopram ejerce un efecto inhibitorio leve sobre CYP2D6, es decir, la coadministración de escitalopram (20 mg/día durante 21 días) con el antidepresivo tricíclico desipramina (dosis única de 50 mg), un sustrato para CYP2D6, conduce a un 40% de aumento de Cmáx y a un 100% de aumento de AUC de la desipramina. El significado clínico de este hallazgo es desconocido. No obstante, se recomienda tener precaución durante la coadministración de escitalopram y fármacos metabolizados por el CYP2D6.
- Metoprolol: La administración concomitante de 20 mg/día de escitalopram durante 21 días produjo un 50% de aumento de Cmáx y 82% de aumento del AUC del bloqueador beta-adrenérgico metoprolol (administrado en una dosis única de 100 mg). Los niveles plasmáticos aumentados de metoprolol han sido asociados con una disminución de la cardioselectividad. La coadministración de escitalopram y metoprolol no tuvo efectos clínicamente selectivos sobre la presión arterial o ritmo cardíaco.
- Citalopram: Como escitalopram es el isómero activo del citalopram racémico, no deben administrarse en forma conjunta.
- Linezolida: Se ha reportado síndrome serotoninérgico en pacientes que recibieron en forma concomitante linezolida (IMAO no selectivo) y escitalopram.
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroidales (AINES) como por ej. aspirina u otras drogas que afecten la coagulación: Puede producirse alteración de los efectos anticoagulantes cuando escitalopram se combina con anticoagulantes orales. Se debe tener precaución, hay riesgo de hemorragia digestiva alta con el uso concomitante de escitalopram. En los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral la coagulación debe ser monitoreada estrechamente cuando se inicia o interrumpe la administración de escitalopram.
- Digoxina: En pacientes que se les administró concomitante 40 mg/día de citalopram racémico durante 21 días junto a digoxina (dosis única de 1 mg), la administración combinada de citalopram y digoxina no afectó significativamente la farmacocinética de ninguno de los dos fármacos.
- Pimozida: En un estudio controlado, una única dosis de pimozida 2 mg co-administrado con citalopram racémico 40 mg una vez al día durante 11 días se asoció con un incremento medio en los valores del intervalo QTc de aproximadamente 10 milisegundos en comparación con la

Ref. No :MT239618/10

Reg. I.S.P. N°F-12973/08

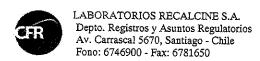


LABORATORIOS RECALCINE S.A. Depto. Registros y Asuntos Regulatorios Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile Fono: 6746900 - Fax: 6781650

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL IPRAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

	boca	hemorragia		
		rectal)		
Trastomos renales y urinarios				Retención urinaria
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Incremento de la sudoración	Urticaria, alopecia, rash, prurito		Equimosis, angioedemas
Trastomos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia			
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de ADH
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito, incremento del apetito			Hiponatremia
Trastornos vasculares				Hipotensión ortostática
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, pirexia	Edema		
Trastornos del Sistema inmunológico			Reacciones anafilácticas	
Trastornos hepatobiliares				Hepatitis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hombres: trastornos de la eyacula- ción, impo- tencia	Mujeres: metrorragia, menorragia		Galactorrea Hombres: priapismo
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad, inquietud, sueños anormales Hombres y mujeres: disminución de la libido Mujeres: anorgasmia	Bruxismo, agitación, nerviosismo, crisis de angustia, estado de confusión	Agresión, despersonali- zación, alucinaciones	Manía, ideas suicidas, conducta suicida ⁽¹⁾



micción dolorosa); cambios de ánimo o mentales, incluyendo reacción agresiva, decepción, despersonalización, labilidad emocional, euforia, alucinaciones, manía o hipomanía, reacción de pánico, reacción paranoide o psicosis o síndrome de serotonina (agitación; confusión; diarrea; fiebre; reflejos sobreactivos; coordinación pobre; agitación; escalofríos; sudoración; forma de hablar o actuar con excitación descontrolada; temblores o contracción espasmódica).

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

- Incidencia más frecuente: impotencia; disminución de la líbido Somnolencia; sequedad de la boca; insomnio o náuseas.
- Incidencia menos frecuente: Dolor abdominal; anorexia; ansiedad; artralgia o mialgia (dolor en los músculos o articulaciones); astenia o fatiga; diarrea; dispepsia; flatulencia; hipotensión o hipotensión postural (mareos o desmayos), especialmente al levantarse después de estar sentado o acostado; aumento de la salivación; aumento de la sudoración; aumento de los bostezos; migraña; parestesia (sensaciones de hormigueo, ardor o punzadas sobre la piel); rinitis o sinusitis; cambios en la sensación de sabor; temblores; aumento o disminución inusual de peso; vómitos.

Las siguientes reacciones adversas requieren atención médica si ocurren después de la suspensión de la terapia:

Ansiedad; mareos; nerviosismo o temblores.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

SOBREDOSIS:

Datos clínicos con sobredosis de escitalopram son limitados.

Se han registrado tres reportes de sobredosis de escitalopram que involucraron dosis de 190 mg hasta 600 mg. Estos pacientes se recuperaron y no fue reportado ningún síntoma asociado con la sobredosis.

Nota: No se han registrado efectos de sobredosis con escitalopram. Como el escitalopram es un enantiomero racémico de citalopram, los efectos de la sobredosis con citalopram pueden ser usados en la evaluación de la sobredosis con escitalopram.

En estudios clínicos de citalopram racémico, no hubo reportes de sobredosis fatal con dosis de hasta 2000 mg de este fármaco. Durante la evaluación postmarketing de citalopram, como con otros ISRSs, raramente se ha reportado un resultado fatal en pacientes que han tomado una sobredosis de este principio activo.

Los reportes postmarketing de la sobredosis de citalopram han incluido 12 casos fatales, 10 en combinación con otras drogas y/o alcohol y 2 con citalopram solo (3920 mg y 2800 mg), tan bien como sobredosis no-fatales de hasta 6000 mg. Los síntomas que acompañaron más a menudo Los



BIBLIOGRAFIA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Medicamentos Autorizados en España (uso humano):
 - Ficha Técnica "Estitalopram Stada 10 mg, comprimidos recubiertos con película EFG". https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71317&formato=pdf&formulario=FICHAS
 - Prospecto paciente "Estitalopram Stada 10 mg, comprimidos recubiertos con película EFG".
 https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71317&formato=pdf&formulario=PROSPECTOS
- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I., Eds. Thomson Micromedex, Massachusetts, U.S.A., 2007, Escitalopram (Systemic), p. 1276-1280, Revised on 01/24/2005.
- "USP DI, Advice for the Patient", 27th Edition, Vol. II, Eds. Thomson Micromedex, Massachusetts, U.S.A., 2007, Escitalopram (oral route), p. 675-677.
- FDA, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Drugs@FDA, Approved Drug Products, Label Information LEXAPRO (Escitalopram oxalate), label approved on 03/19/2009 (PDF), NDA no. 021323.
 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021323s030s031,021365s021s0222lbl.pdf
- "Resolución Exenta Nº 380 del 25/01/05, Advertencia en los folletos de información al profesional y al paciente de los productos farmacéuticos que contienen antidepresivos", Instituto de Salud Pública de Chile.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL