

# AXIOMAT® ESCITALOPRAM

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

**Venta bajo receta archivada**  
**Psicotrópico Lista IV**

Industria Argentina

## FORMULAS

### AXIOMAT® 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Oxalato de escitalopram.....	12,77 mg
(equivalente a 10 mg de escitalopram)	
Celulosa microcristalina, lactosa, croscarmelosa	
sódica, estearato de magnesio, povidona, opadry	
YS1-7003 y laca aluminica FD&C azul N° 2 .....	c.s.

### AXIOMAT® 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Oxalato de escitalopram.....	25,54 mg
(equivalente a 20 mg de escitalopram)	
Celulosa microcristalina, lactosa, croscarmelosa	
sódica, estearato de magnesio, povidona, opadry	
YS1-7003 y óxido de hierro rojo.....	c.s.

## ACCION TERAPEUTICA

Antidepresivo. N06AB10.

## INDICACIONES

Trastornos depresivos. Trastorno de pánico con o sin agorafobia. Fobia social. Trastorno de ansiedad generalizada. Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC).

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

### Acción farmacológica

#### Farmacodinamia

El mecanismo de acción antidepresiva del escitalopram, se presume ligado a la potenciación de la actividad serotoninérgica del SNC resultante de la inhibición de la recaptación de serotonina. El escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (5-HT) con alta afinidad por el sitio de unión primario. También se une a un sitio alostérico del transportador de la serotonina, con una afinidad 1.000 veces menor. La modulación alostérica del transportador de serotonina intensifica la unión del escitalopram al sitio de unión primario, resultando en una más completa inhibición de la recaptación de serotonina.

El escitalopram no presenta o tiene muy baja afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1-7</sub>, alfa y beta adrenérgicos, dopaminérgicos D<sub>1-5</sub>, histaminérgicos H<sub>1-3</sub>, muscarínicos M<sub>1-5</sub> y benzodiazepínicos.

La inhibición de la recaptación de la 5-HT es el único mecanismo de acción probable que explique los efectos farmacológicos y clínicos de escitalopram. El escitalopram es el enantiómero (S) del racemato (citalopram) y al que se le atribuye la actividad terapéutica. Estudios farmacológicos demostraron que el enantiómero (R) no es inactivo y neutraliza la potenciación de la serotonina y las propiedades farmacológicas del enantiómero (S).

#### Farmacocinética

La farmacocinética es lineal. Con una dosis diaria, las concentraciones plasmáticas del estado de equilibrio se alcanzan en aproximadamente una semana.

#### Absorción

La absorción es casi completa e independiente de la ingestión de alimentos (T<sub>max</sub> de 4 horas - valor medio tras dosis múltiples -). Al igual que el citalopram, la biodisponibilidad del escitalopram es de alrededor del 80 %.

#### Distribución

El volumen aparente de distribución 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 %.

#### Metabolismo

El escitalopram es metabolizado a s-desmetilcitalopram y a s-didesmetilcitalopram. 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 glucuronidos. 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 del escitalopram al metabolito desmetilado está mediada principalmente por el CYP2C19, aunque es posible que CYP3A4 y CYP2D6 contribuyan a la misma.

#### Eliminación

La vida media de eliminación tras dosis múltiples se ha estimado en 30 horas. Los principales metabolitos tienen una vida media significativamente más prolongada. El escitalopram y sus principales metabolitos se eliminan por biotransformación hepática y excreción renal. Luego de la administración oral de escitalopram, la fracción recuperada en orina de droga madre y de s-desmetilcitalopram es del orden del 8 y 10 %, respectivamente.

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

### Adultos

#### Trastornos depresivos

La dosis recomendada de escitalopram es de 10 mg una vez al día. Esta dosis podrá aumentarse hasta un máximo de 20 mg diarios, de acuerdo a la respuesta individual del paciente. Si la dosis se incrementa a 20 mg diarios, este aumento deberá realizarse luego de un mínimo de una semana de tratamiento.

El escitalopram debe administrarse una vez al día, por la mañana o por la noche, con o sin alimentos.

El efecto antidepresivo se obtiene en general entre las 2 y las 4 semanas de inicio del tratamiento. Existe consenso en que los trastornos depresivos requieren tratamiento farmacológico durante varios meses para consolidar la respuesta.

#### Trastorno de pánico

La dosis de inicio recomendada es de 5 mg diarios. La misma podrá aumentarse al cabo de una semana a 10 mg diarios. La dosis máxima recomendada es de 20 mg diarios.

La máxima eficacia del tratamiento del trastorno de pánico se alcanza aproximadamente a los 3 meses de tratamiento. Existe consenso general en que el tratamiento de este trastorno debe extenderse por un período prolongado.

#### Fobia social

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente. Generalmente, se observan síntomas de alivio a las 2 - 4 semanas de tratamiento. Se recomienda continuar el tratamiento durante por lo menos 12 semanas para consolidar la respuesta y controlar regularmente al paciente para evaluar los beneficios del tratamiento.

#### Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente. Se recomienda continuar el tratamiento durante por lo menos 12 semanas para consolidar la respuesta. El tratamiento a largo plazo durante 6 meses ha mostrado prevenir las recaídas por lo que puede tomarse en consideración sobre la base de la respuesta individual del paciente. El beneficio del tratamiento debe reevaluarse a intervalos regulares.

#### Trastorno Obsesivo-Compulsivo

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día, según la respuesta individual del paciente. Como el trastorno obsesivo-compulsivo es una enfermedad crónica, los pacientes deben ser tratados durante un período suficiente como para asegurar la ausencia de síntomas. Los beneficios del tratamiento y las dosis deben reevaluarse regularmente.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes ancianos (mayores de 65 años de edad)

Se deberá iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis recomendada, alcanzando una dosis máxima más baja. La dosis máxima en pacientes mayores de 65 años será de 10 mg diarios.

##### Niños y adolescentes (menores de 18 años)

La seguridad y eficacia de la droga no se ha estudiado en esta población.

##### Pacientes con insuficiencia hepática

Se recomienda una dosis de inicio de 5 mg diarios durante las primeras 2 semanas de tratamiento. La dosis diaria puede aumentarse a 10 mg diarios de acuerdo a la respuesta individual del paciente. La dosis máxima en pacientes con insuficiencia hepática será de 10 mg diarios.

##### Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal leve o moderado. Se aconseja administrar con precaución en caso de deterioro renal severo (clearance de creatinina < 30 ml/min).

##### Pacientes metabolizadores pobres del CYP2C19

Se recomienda una dosis de inicio de 5 mg diarios durante las primeras 2 semanas de tratamiento. La dosis diaria puede aumentarse a 10 mg diarios de acuerdo a la respuesta individual del paciente.

#### Discontinuación del tratamiento

Cuando deba interrumpirse el tratamiento con escitalopram, la dosis debe disminuirse de manera gradual durante un periodo de 1 a 2 semanas para evitar posibles reacciones de supresión (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto. Tratamiento concomitante con IMAO (Inhibidores de la Monoaminooxidasa). Tratamiento concomitante con pimozida.

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

a) Que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;

b) Que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;

c) Que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina) o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartido, tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas), los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de su cuidado.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento, la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Se recomienda considerar las siguientes advertencias y precauciones relacionadas con el grupo terapéutico de los ISRS:

#### Niños y Adolescentes (menores de 18 años de edad)

Se desaconseja el uso de antidepresivos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. La conducta suicida (intentos de suicidio e ideas de suicidio) y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatadas con más frecuencia en ensayos clínicos con niños, adolescentes y jóvenes (entre 18 y 24 años de edad) tratados con antidepresivos, frente a aquellos tratados con placebo. Si se decide efectuar el tratamiento, se recomienda una supervisión cuidadosa.

#### Ansiedad paradójal

Algunos pacientes con trastornos de pánico pueden presentar un aumento de la ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica normalmente desaparece en el plazo de 2 semanas, con la continuación del tratamiento. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

#### Convulsiones

El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones al iniciar el mismo o si se observa un incremento de la frecuencia del episodio convulsivo (en pacientes con diagnóstico previo de epilepsia). Los ISRS no se deben administrar a pacientes con epilepsia inestable y los pacientes con epilepsia controlada deben ser cuidadosamente monitorizados. El tratamiento con ISRS se debe interrumpir si se observa un aumento de la frecuencia de convulsiones.

#### Manía/hipomanía

Los ISRS se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. La administración de ISRS se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen una fase maníaca.

#### Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico, posiblemente debido a la mejoría de los síntomas de depresión. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina y/o de los hipoglucemiantes orales.

#### Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de ISRS se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por una sensación subjetiva de inquietud molesta y desagradable, y por la necesidad de moverse, a menudo acompañadas de dificultad para sentarse o permanecer de pie. Su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes en los que aparece esta sintomatología, el aumento de dosis puede ser perjudicial.

#### Hiponatremia

Raramente se ha observado hiponatremia, probablemente debida a una inapropiada secreción de la hormona antidiurética con el uso de los ISRS, la cual generalmente resuelve con la discontinuación del tratamiento. Se recomienda administrar con precaución, especialmente en pacientes en riesgo, tales como pacientes ancianos, pacientes cirróticos o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que ocasionen hiponatremia.

#### Hemorragia

Se han descrito alteraciones del sangrado cutáneo, como equimosis y púrpura con los ISRS. Se recomienda precaución en pacientes tratados con ISRS, especialmente en aquellos tratados concomitantemente con fármacos que afectan la función plaquetaria (por ejemplo, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipyridamol), así como en pacientes con antecedentes de tendencia al sangrado.

#### Terapia electroconvulsiva (TEC)

La experiencia clínica sobre la administración concomitante de ISRS y TEC es limitada, por lo que se recomienda precaución.

#### Prolongación del intervalo QT

No utilizar escitalopram en pacientes con enfermedades cardíacas subyacentes que pudieran prolongar el QT, o en forma concomitante con drogas que prolonguen el QT.

#### Electrolitos en sangre

Monitorear los electrolitos en sangre, como potasio, magnesio y calcio, en aquellos casos en que se utilice escitalopram en forma concomitante con drogas que pudieran alterar los niveles de los mismos. Ello pues, en este último caso, podría aumentar la toxicidad cardíaca del escitalopram.

#### Potencial interacción con IMAO

En pacientes tratados con ISRS en combinación con IMAO (incluidos los inhibidores selectivos de la MAO-A), se han reportado reacciones severas, algunas veces fatales, las cuales incluyen hipertermia, rigidez, mioclonus, inestabilidad autonómica con fluctuaciones rápidas de los signos vitales y alteraciones del estado mental que oscilan desde agitación extrema hasta delirium y coma. Estas reacciones también han sido descriptas en pacientes que discontinuaron en forma reciente el tratamiento con ISRS y comenzaron con IMAO. Algunos casos presentaron síntomas similares a los descriptos en el Síndrome neuroléptico maligno. Además, existe información que sugiere que el tratamiento combinado con ISRS e IMAO posee efecto sinérgico potenciador sobre la elevación de la presión arterial. Por lo tanto, se recomienda no usar escitalopram en combinación con IMAOs dentro de los primeros 14 días de discontinuados los IMAOs. Del mismo modo, deberán esperarse al menos 7 días luego de suspendido el tratamiento con escitalopram, para iniciar un tratamiento con IMAOs.

#### Síndrome serotoninérgico

Se recomienda administrar con precaución cuando el escitalopram se utiliza concomitantemente con otros fármacos con efectos serotoninérgicos tales como el sumatriptan y otros triptanos, tramadol y triptófano. Se ha reportado síndrome serotoninérgico, en raras ocasiones, en pacientes que utilizan concomitantemente ISRS con medicamentos serotoninérgicos. La presencia de una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclonus e hipertermia podría indicar el desarrollo de esta condición. De ocurrir, se debe inmediatamente discontinuar el tratamiento con el ISRS y el medicamento serotoninérgico e iniciar un tratamiento sintomático.

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

La administración concomitante de ISRS y remedios herbales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

#### Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento

Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca. En los ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas durante la suspensión del tratamiento se presentaron en aproximadamente el 25 % de los pacientes tratados con escitalopram y en el 15 % de los pacientes que utilizaron placebo. El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración del tratamiento, la dosis utilizada y el ritmo de la reducción de dosis. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de suspensión del tratamiento; sin embargo en raras ocasiones se han comunicado casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Normalmente estos síntomas son autolimitados y se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2 - 3 meses o más). Por lo tanto, es importante tener en cuenta que cuando se suspende el tratamiento con escitalopram debe reducirse gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o meses según las necesidades de cada paciente (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION, Discontinuación del tratamiento).

#### Abuso y dependencia

Estudios en animales sugieren que la posibilidad de incurrir en abuso es baja. El escitalopram no ha sido estudiado en humanos en forma siste-

mática respecto de su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Los datos clínicos y preclínicos no indican que el escitalopram cause dependencia. De todos modos, se recomienda administrar con precaución en pacientes con antecedentes de abuso de drogas y realizar un estrecho seguimiento de tales pacientes, observando los posibles signos de mal uso o abuso del fármaco (por ejemplo desarrollo de tolerancia, incremento de la dosis, procurar conseguir el fármaco).

#### Interferencia con el desempeño cognitivo y motor

Aunque el escitalopram no altera las funciones psicomotoras es conveniente sugerir, como con todos los psicofármacos, prudencia a los conductores de vehículos y usuarios de maquinarias.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

##### Interacciones farmacodinámicas

##### Combinaciones contraindicadas

##### IMAO

Al igual que con otros ISRS, el escitalopram no deberá administrarse a pacientes que se encuentren recibiendo agentes IMAO, inclusive hasta 14 días después de su discontinuación. Del mismo modo, los agentes IMAO no deberán administrarse a un paciente durante el tratamiento con escitalopram y hasta 7 días después de discontinuado este agente (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

##### Pimozida

La coadministración de una única dosis de pimozida 2 mg en pacientes tratados con citalopram racémico 40 mg/día durante 11 días causó aumento del área bajo la curva y el C<sub>max</sub> de pimozida, aunque no fue consistente a lo largo de todo el estudio. La coadministración de pimozida y citalopram resultó en un aumento promedio del intervalo QTc de aproximadamente 10 mseg. Debido a la interacción observada a bajas dosis de pimozida, la administración concomitante de escitalopram y pimozida está contraindicada.

##### Combinaciones que requieren precaución de uso

##### Inhibidor selectivo reversible de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con un inhibidor de la MAO-A, como moclobemida no es recomendada (ver CONTRAINDICACIONES). Si la combinación fuera necesaria, debería iniciarse con la dosis mínima recomendada y la monitorización clínica debería reforzarse. El tratamiento con escitalopram puede iniciarse por lo menos un día después de haber discontinuado el tratamiento con el IMAO reversible moclobemida.

##### Selegilina

Se requiere precaución en la administración de escitalopram en combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico.

##### Medicamentos serotoninérgicos

La administración conjunta con fármacos serotoninérgicos (por ejemplo, tramadol, sumatriptán) puede provocar un síndrome serotoninérgico.

##### Sumatriptán

Se han comunicado casos de debilidad, hiperreflexia e incoordinación en pacientes que tomaron ISRS y sumatriptán en forma concomitante. Por lo tanto, si se indica el tratamiento con escitalopram y sumatriptán en forma conjunta, deberá garantizarse la adecuada observación clínica del paciente.

##### Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo

Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo, por lo cual se recomienda precaución cuando se administran concomitantemente con otros fármacos capaces de disminuirlo, por ejemplo: antidepresivos (tríclicos, ISRS), neurolepticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol.

##### Litio

Debido a que el litio puede potenciar la acción serotoninérgica del escitalopram, deberá tenerse precaución al administrar ambos fármacos en forma conjunta. La administración concomitante de litio y citalopram no afectó la farmacocinética de ninguno de los fármacos. De todos modos, los niveles plasmáticos de litio deberán monitorearse como es de práctica habitual.

##### Triptófano

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

##### Hierba de San Juan (Hipérico)

La administración conjunta de ISRS con hipérico puede aumentar la incidencia de reacciones adversas.

##### Hemorragia

La administración concomitante de escitalopram con anticoagulantes orales podría ocasionar efectos anticoagulantes alterados. En consecuencia, se recomienda controlar cuidadosamente a los pacientes que están recibiendo una terapia anticoagulante cuando se inicia o discontinúa el tratamiento con escitalopram. La administración concomitante con fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) puede aumentar la tendencia al sangrado (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

##### Alcohol

Aunque no es de esperar interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre el escitalopram y el alcohol, al igual que con otros fármacos psicoactivos, no se aconseja la combinación de escitalopram con alcohol.

##### Interacciones farmacocinéticas

##### Influencia de otras drogas en el metabolismo de escitalopram

El metabolismo de escitalopram está mediado principalmente por CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6 pueden también contribuir en menor grado a su metabolismo. El metabolismo de su mayor metabolito, el s-desmetilcitalopram, parece ser principalmente catalizado por el CYP2D6.

##### Cimetidina

La administración conjunta de citalopram con cimetidina (inhibidor enzimático general moderadamente potente) aumentó las concentraciones plasmáticas del antidepresivo (aproximadamente 70 %). Por lo tanto, se debe tener precaución en el nivel superior del intervalo de dosis de escitalopram cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores del CYP2C19 (por ejemplo: omeprazol, fluoxetina, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) y con cimetidina. Una reducción de la dosis de escitalopram podría ser necesaria sobre la base de un criterio clínico.

##### Inhibidores del CYP2C19

La administración conjunta de fármacos que inhiben el CYP2C19 provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de escitalopram. Se recomienda precaución con la utilización conjunta de tales medicamentos, por ejemplo con omeprazol. Puede ser necesaria una reducción de dosis de escitalopram.

##### Inhibidores del CYP3A4

La administración conjunta con ketoconazol (potente inhibidor del CYP3A4) no modificó la farmacocinética del escitalopram.

##### Efecto del escitalopram en la farmacocinética de otras drogas

##### Sustratos del CYP2D6

El escitalopram es un inhibidor moderado del CYP2D6. Se recomienda precaución cuando se administre en forma conjunta con otros fármacos que sufran metabolismo por este sistema enzimático y que tienen un rango terapéutico estrecho tales como flecainida, propafenona y metoprolol, o algunos fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central que son metabolizados principalmente por el CYP2D6, por ejemplo antidepresivos como la desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como la risperidona, tioridazina y haloperidol. Puede ser necesario un ajuste de dosis. La administración conjunta de escitalopram con desipramina o metoprolol (sustratos del CYP2D6) duplicó las concentraciones plasmáticas de los dos sustratos del CYP2D6.

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

##### Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Ensayos realizados en animales no han mostrado evidencia de potencial carcinogénico ni mutagénico de citalopram.

Basado en los resultados de los estudios de toxicidad en reproducción (segmento I, II y III), no existe especial preocupación por el uso de citalopram racémico en mujeres fértiles. El citalopram racémico aparece en la leche en pequeñas concentraciones.

Estudios de embriotoxicidad en ratas con dosis de 56 mg/kg/día, la cual ocasiona toxicidad maternal demostró anomalía ósea en la región de la columna vertebral y costillas. El nivel plasmático maternal resultó 2 - 3 veces la concentración terapéutica en el hombre. El citalopram racémico no tuvo efectos sobre la fertilidad, el embarazo y el desarrollo postnatal en ratas pero disminuyó el peso de las crías al nacimiento. El citalopram y sus metabolitos alcanzaron concentraciones fetales 10 - 15 veces el nivel plasmático maternal. La experiencia clínica del uso en mujeres embarazadas y durante la lactancia es limitada.

##### Embarazo

No existen estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas. Se debe vigilar a los recién nacidos si la madre continúa utilizando escitalopram durante las últimas etapas del embarazo, en particular en el tercer trimestre. Se puede observar síntomas de discontinuación en el recién nacido si el escitalopram se utiliza durante o justo antes del nacimiento. El uso de ISRS durante el tercer trimestre del embarazo puede ocasionar efectos tales como trastornos neuro-conductuales en el recién nacido. Los siguientes efectos se reportaron en neonatos de madres a las que se les administró ISRS/IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina) durante las etapas finales del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura corporal, dificultad en la succión, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonía, hiperreflexia, temblor, irritabilidad, letargo, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas podrían indicar efectos serotoninérgicos como así también síndrome de supresión. En la mayoría de los casos, los efectos aparecen inmediatamente o poco tiempo después del alumbramiento (dentro de las 24 horas). La administración de los ISRS no debe ser discontinuada abruptamente si son utilizados durante el embarazo. El escitalopram deberá indicarse en mujeres embarazadas sólo si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales.

Datos epidemiológicos sugirieron que el uso de los ISRS durante el embarazo, particularmente durante las etapas finales del embarazo, podrían incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por 1000 embarazos. En la población general se observó 1 a 2 casos de hipertensión pulmonar persistente por 1.000 embarazos.

##### Lactancia

Al igual que lo que acontece con varias drogas, el escitalopram se excreta en leche materna. Las mujeres en período de lactancia no deben ser tratadas con escitalopram o la lactancia debe ser discontinuada.

#### EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos indeseables observados durante el tratamiento con escitalopram son generalmente leves y transitorios. Estos eventos son más evidentes durante la primera y/o segunda semana de tratamiento y usualmente se atenúan con la mejoría del cuadro depresivo.

Se ha comunicado la aparición de ciertos síntomas relacionados con la suspensión de los ISRS, incluido el escitalopram, que en la mayoría de los casos son de carácter no serio y autolimitados. Estos síntomas pueden incluir: mareos, parestesias, cefalea, ansiedad y náuseas. Por lo tanto, deberá evitarse la discontinuación abrupta del fármaco.

En la siguiente tabla, se detallan por sistemas orgánicos y por frecuencia los eventos comunicados con escitalopram en relación con placebo, emergentes de ensayos clínicos doble ciego y controlados, o como reacciones espontáneas postcomercialización. Las frecuencias especificadas no están corregidas respecto al placebo. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $> 1/1.000$  y  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  y  $\leq 1/1.000$ ) y desconocida.

Tipo de alteración	Frecuencia	Evento adverso
General	Frecuente ( $> 1/100$ y $< 1/10$ )	Fatiga, piroxia.
	Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ y $\leq 1/100$ )	Edema.
Sanguínea y linfática	Desconocida	Trombocitopenia.
Del sistema inmune	Rara ( $\geq 1/10.000$ y $\leq 1/1.000$ )	Reacción anafiláctica.
Endócrina	Desconocida	Secreción inadecuada de hormona antidiurética.
Metabólica/nutricional	Frecuente ( $> 1/100$ y $< 1/10$ )	Disminución del apetito. Aumento del apetito. Aumento de peso.
	Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ y $\leq 1/100$ )	Disminución de peso.
Psiquiátrica	Frecuente ( $> 1/100$ y $< 1/10$ )	Ansiedad. Agitación. Trastornos del sueño. Disminución de la libido (hombres y mujeres). Anorgasmia (mujeres).
	Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ y $\leq 1/100$ )	Brujismo. Agitación. Nerviosismo. Pánico. Estado confusional. Agresión. Despersonalización. Alucinaciones.
	Desconocida	Manía. Eventos relacionados a suicidio (ideación, comportamiento suicida).
Neurológica	Frecuente ( $> 1/100$ y $< 1/10$ )	Insomnio. Somnolencia. Mareos. Parestesia. Temblor.
	Poco frecuente ( $> 1/1.000$ y $< 1/100$ )	Disgeusia. Trastornos del sueño. Sincope.
	Rara ( $\geq 1/10.000$ y $\leq 1/1.000$ )	Síndrome serotoninérgico.
	Desconocida	Disquinesia. Alteraciones del movimiento. Convulsiones. Acatasia / inquietud psicomotora.
Ocular	Poco frecuente ( $> 1/1.000$ y $< 1/100$ )	Midriasis. Visión anormal.
De oído y laberinto	Poco frecuente ( $> 1/1.000$ y $< 1/100$ )	Tinnitus
Cardíaca	Poco frecuente ( $> 1/1.000$ y $< 1/100$ )	Taquicardia.
	Rara ( $\geq 1/10.000$ y $\leq 1/1.000$ )	Bradicardia.
	Desconocida	Prolongación del QT en el ECG
Vascular	Desconocida	Hipotensión ortostática.
Respiratoria y del mediastino	Frecuente ( $> 1/100$ y $< 1/10$ )	Sinusitis, bostezos.
	Poco frecuente ( $> 1/1.000$ y $< 1/100$ )	Epistaxis.
Gastrointestinal	Muy frecuente ( $> 1/10$ )	Náuseas.
	Frecuente ( $> 1/100$ y $< 1/10$ )	Diarrea, Estreñimiento. Vómitos. Sequedad bucal.
	Poco frecuente ( $> 1/1.000$ y $< 1/100$ )	Hemorragia gastrointestinal (incluye hemorragia rectal).
Hepatobiliar	Desconocida	Hepatitis. Alteraciones en las pruebas de función hepática.
Dermatológica y de tejido subcutáneo	Frecuente ( $> 1/100$ y $< 1/10$ )	Aumento de sudoración.
	Poco frecuente ( $> 1/1.000$ y $< 1/100$ )	Urticaria. Alopecia. Rash. Prurito.
	Desconocida	Equimosis. Angioedema.
Musculoesquelética, de tejido conectivo y huesos	Frecuente ( $> 1/100$ y $< 1/10$ )	Artralgia. Mialgia.
Renal y urinaria	Desconocida	Retención urinaria.
Sexual, reproductiva y de la mama	Frecuente ( $> 1/100$ y $< 1/10$ )	Trastorno de la eyaculación. Impotencia.
	Poco frecuente ( $> 1/1.000$ y $< 1/100$ )	Metrorragia. Menorragia.
	Desconocida	Priapismo (hombres). Galactorrea.

Se han registrado casos de prolongación del QT durante el período de postcomercialización, predominantemente en pacientes con enfermedad cardíaca previa. En un estudio doble ciego, controlado con placebo en sujetos sanos, el cambio sobre la línea de base en el QT (corrección de Fridericia) fue de 4,3 mseg con la dosis de 10 mg/día y de 10,7 mseg con una dosis de 30 mg/día.

Estudios epidemiológicos, principalmente realizados en pacientes mayores de 50 años de edad que estaban recibiendo ISRS y ATC (antidepresivos tricíclicos) mostraron un incremento de fractura ósea. El mecanismo relacionado a este evento es desconocido.

#### SOBREDOSIFICACION

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

Los síntomas asociados con sobredosis con citalopram, sólo o en combinación con otras drogas o alcohol, fueron: mareos, sudoración, náuseas, vómitos, temblor, somnolencia, taquicardia y convulsiones. En casos raros se observó: amnesia, confusión, coma, hiperventilación, cianosis, raddomilisis, prolongación del QT, arritmia ventricular y torsades de pointes.

El tratamiento es sintomático y de soporte, incluyendo medidas como el lavado gástrico y/o la administración de carbón activado, cuando resulte conveniente desde el punto de vista médico. No existe un antídoto específico. Se deberá mantener la permeabilidad de la vía aérea y una oxigenación adecuada. Se deberán controlar los signos vitales. Debido al gran volumen de distribución del escitalopram, la diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y exanguinotransfusión no serían beneficiosas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel.: (0221) 451-5555.

#### PRESENTACIONES

**AXIOMAT® 10 mg:** envases con 30 comprimidos recubiertos.

**AXIOMAT® 20 mg:** envases con 30 comprimidos recubiertos.

#### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, en lugar seco y a temperaturas inferiores a los 30 °C.

#### MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

#### ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 10.15.