

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Escitalopram Grindeks 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Escitalopram Grindeks 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Escitalopram Grindeks 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

5 mg: cada comprimido recubierto con película contiene oxalato de escitalopram, lo que equivale a 5 mg de escitalopram.

10 mg: cada comprimido recubierto con película contiene oxalato de escitalopram, lo que equivale a 10 mg de escitalopram.

20 mg: cada comprimido recubierto con película contiene oxalato de escitalopram, lo que equivale a 20 mg de escitalopram.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Escitalopram Grindeks 5 mg: comprimido recubierto con película, de color blanco a blanquecino, redondo, biconvexo y de aproximadamente 6 mm de diámetro.

Escitalopram Grindeks 10 mg: comprimido recubierto con película, de color blanco a blanquecino, ovalado, biconvexo, de aproximadamente 8 mm × 6 mm, con la inscripción 1 y 0 grabada en cada uno de los lados de la ranura de una de las caras. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Escitalopram Grindeks 20 mg: comprimido recubierto con película, de color blanco a blanquecino, ovalado, biconvexo, de aproximadamente 12 mm × 7 mm, con ranura en una de las caras. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de episodios depresivos mayores.
- Tratamiento del trastorno de angustia, acompañado o no de agorafobia.
- Tratamiento del trastorno de ansiedad social (fobia social).
- Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizado.
- Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

No se ha demostrado la seguridad de las dosis diarias superiores a 20 mg.

Episodios depresivos mayores

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta un máximo de 20 mg al día, en función de la respuesta individual del paciente.

Por lo general, suelen ser necesarias 2-4 semanas para obtener una respuesta antidepressiva. Después de la resolución de los síntomas, es necesario un período de tratamiento de 6 meses como mínimo para consolidar la respuesta.

Trastorno de angustia, acompañado o no de agorafobia

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg durante la primera semana antes de aumentar la dosis hasta 10 mg diarios. La dosis se puede aumentar posteriormente hasta un máximo de 20 mg al día, en función de la respuesta individual del paciente.

La eficacia máxima se obtiene aproximadamente a los 3 meses. El tratamiento dura varios meses.

Trastorno de ansiedad social

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. Por lo general, suelen ser necesarias 2-4 semanas para obtener un alivio de los síntomas. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria se puede reducir posteriormente a 5 mg o aumentar hasta un máximo de 20 mg al día.

El trastorno de ansiedad social es una enfermedad de curso crónico, y se recomienda una duración del tratamiento de 12 semanas para consolidar la respuesta. Se ha estudiado el tratamiento a largo plazo durante 6 meses en pacientes que respondían favorablemente al tratamiento, y el tratamiento se puede contemplar de forma individualizada para evitar las recaídas. Los beneficios terapéuticos se deben evaluar de nuevo periódicamente.

El trastorno de ansiedad social es una terminología diagnóstica bien definida de un trastorno específico que no debe confundirse con la timidez excesiva. El tratamiento farmacológico solo está indicado en el caso de que el trastorno interfiera de forma significativa en las actividades profesionales y sociales.

No se ha evaluado el lugar que ocupa este tratamiento en comparación con la terapia cognitivo-conductual. El tratamiento farmacológico forma parte de un abordaje terapéutico global.

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta un máximo de 20 mg al día, en función de la respuesta individual del paciente.

El tratamiento a largo plazo de pacientes que responden favorablemente al tratamiento se ha estudiado durante un mínimo de 6 meses en pacientes que recibieron 20 mg/día. La dosis y los beneficios terapéuticos se deben evaluar de nuevo de forma periódica (ver sección 5.1).

Trastorno obsesivo-compulsivo

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta un máximo de 20 mg al día, en función de la respuesta individual del paciente.

Como el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es una enfermedad crónica, se debe tratar a los pacientes durante un período de tiempo suficiente que garantice la remisión de los síntomas.

La dosis y los beneficios terapéuticos se deben evaluar de nuevo de forma periódica (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad)

La dosis inicial es de 5 mg una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 10 mg al día, en función de la respuesta individual del paciente (ver sección 5.2). La eficacia de escitalopram en el trastorno de ansiedad social no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Población pediátrica

Escitalopram Grindeks no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se aconseja tener precaución en pacientes que tengan una actividad renal gravemente disminuida (Cl_{Cr} inferior a 30 ml/min.) (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las dos primeras semanas de tratamiento. La dosis se puede aumentar hasta 10 mg al día, en función de la respuesta individual del paciente. Se recomienda tener precaución y un cuidado especial al ajustar la dosis en pacientes con una función hepática gravemente reducida (ver sección 5.2).

Metabolizadores lentos de la CYP2C19

En el caso de los pacientes de los que se tenga conocimiento de que son metabolizadores lentos respecto a la CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las dos primeras semanas de tratamiento. La dosis se puede aumentar hasta 10 mg al día, en función de la respuesta individual del paciente (ver sección 5.2).

Síntomas de abstinencia observados durante la suspensión del tratamiento

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con escitalopram, la dosis se debe reducir gradualmente durante un período mínimo de una a dos semanas para disminuir el riesgo de aparición de síntomas de abstinencia (ver secciones 4.4 y 4.8). Si tras la disminución de la dosis o al interrumpir el tratamiento surgen síntomas intolerables, se puede contemplar la reinstauración de la dosis prescrita previamente. El facultativo médico puede seguir disminuyendo la dosis posteriormente, pero con un ritmo más gradual.

Forma de administración

Escitalopram Grindeks comprimidos recubiertos con película se administra en una única dosis diaria y se puede tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

El tratamiento simultáneo con inhibidores no selectivos irreversibles de la monoaminoxidasa (inhibidores de la MAO) está contraindicado por el riesgo de aparición de un síndrome serotoninérgico con agitación, que cursa con temblores, hipertermia, etc. (ver sección 4.5).

La combinación de escitalopram con *inhibidores* reversibles de la MAO–A (p. ej., moclobemida) o el inhibidor *reversible no selectivo de la MAO* linezolid, debido al riesgo de aparición de un síndrome serotoninérgico (ver sección 4.5).

El escitalopram está contraindicado en pacientes que presenten antecedentes de prolongación del intervalo QT o síndrome congénito del segmento QT prolongado.

El uso concomitante de escitalopram y otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT está contraindicado (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las advertencias especiales y las precauciones siguientes están relacionadas con el grupo terapéutico de los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).

Población pediátrica

Escitalopram no se debe usar en el tratamiento de la población pediátrica. En los ensayos clínicos, se observaron comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (principalmente, agresividad, comportamiento negativista e ira) con mayor frecuencia en la población pediátrica que fue tratada con antidepresivos, en comparación con los que recibieron placebo. Si aun así se toma la decisión de tratar al paciente pediátrico por una necesidad clínica, este debe someterse a una vigilancia estrecha por si aparecen síntomas suicidas. Además, tampoco se dispone de datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica relativos al crecimiento, la madurez y el desarrollo conductual y cognitivo.

Ansiedad paradójica

Algunos pacientes que padecen trastorno de angustia pueden experimentar un aumento de los síntomas de ansiedad al inicio del tratamiento antidepresivo. Esta reacción paradójica suele desaparecer en dos semanas durante el tratamiento continuado. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiógeno (ver sección 4.2).

Crisis epilépticas

El tratamiento con escitalopram se debe interrumpir si el paciente desarrolla crisis epilépticas por primera vez o si se produce un aumento de la frecuencia de las crisis (en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia). Los ISRS no se deben administrar a pacientes que padezcan epilepsia inestable, y los pacientes con epilepsia controlada deben someterse a una vigilancia estrecha.

Manía

Los ISRS se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. La administración de ISRS se debe interrumpir a todo paciente que desarrolle una fase maníaca.

Diabetes

En el caso de los pacientes que padecen diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Es posible que sea necesario un ajuste de la dosis de insulina o de los hipoglucemiantes orales.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión está asociada a un aumento del riesgo de ideaciones suicidas, autoagresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). El riesgo permanece hasta que aparezca una remisión

significativa. Debido a que es posible que no se produzca una mejoría durante las primeras semanas del tratamiento (o más adelante), se debe vigilar estrechamente a estos pacientes hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica general demuestra que el riesgo de suicidio podría aumentar durante las etapas tempranas de la recuperación.

Otros trastornos psiquiátricos en los que se prescribe escitalopram también pueden estar asociados a un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos podrían estar asociados al trastorno depresivo mayor. Por tanto, al tratar a pacientes con trastorno depresivo mayor, se deben tener las mismas precauciones que al tratar a los pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Aquellos pacientes que tengan antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o los que muestren un grado significativo de ideas de suicidio antes de iniciar el tratamiento poseen un riesgo mayor de padecer pensamientos suicidas o intentos de suicidio y deben recibir una vigilancia estrecha durante el tratamiento. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo sobre antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de desarrollar comportamientos suicidas en los pacientes menores de 25 años tratados con antidepresivos, en comparación con el placebo.

La vigilancia exhaustiva de los pacientes, sobre todo en aquellos que presenten un riesgo elevado, deberá ir acompañada de tratamiento farmacológico, especialmente en el tratamiento temprano y tras la modificación de la dosificación. Se debe advertir a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) de la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamiento suicida, así como cualquier alteración de la conducta anómala, y deben solicitar asistencia médica si aparecen estos síntomas.

Acatisia y agitación psicomotora

El empleo de ISRS/IRSN se ha asociado al desarrollo de acatisia, caracterizada por un desasosiego subjetivo desagradable o doloroso y la necesidad de moverse, acompañada a menudo de la incapacidad para sentarse o permanecer quieto. Es probable que esto suceda durante las primeras semanas de tratamiento. El aumento de la dosis en pacientes que desarrollen estos síntomas podría ser perjudicial.

Hiponatremia

Se han notificado casos raros de hiponatremia con el uso de ISRS, debida probablemente a una secreción inadecuada de vasopresina (SIADH), que se resuelve por lo general con la interrupción del tratamiento. Se debe tener precaución en pacientes de riesgo, como los pacientes de edad avanzada o los pacientes que padezcan cirrosis o estén siendo tratados simultáneamente con otros fármacos que puedan provocar hiponatremia.

Sangrado

Se han notificado casos de anomalías hemorrágicas cutáneas, como la equimosis y la púrpura, con el uso de ISRS. Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6 y 4.8). Se recomienda precaución en pacientes que estén tomando ISRS, en especial en aquellos tratados de forma simultánea con anticoagulantes orales, con medicamentos que se sepa que afectan a la actividad trombocitaria (p. ej., antipsicóticos atípicos y fenotiacinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos [AINE], ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con propensión conocida a sufrir hemorragias.

TEC (tratamiento electroconvulsivo)

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

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución cuando se use escitalopram de forma simultánea con fármacos que tengan efectos serotoninérgicos, como los triptanos (incluido el sumatriptano), los opiáceos (incluido el tramadol) y el triptófano.

En raras ocasiones, se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento simultáneo con ISRS y fármacos serotoninérgicos. Una combinación de síntomas, como agitación, temblores, mioclonía e hipertermia, pueden indicar el desarrollo de este trastorno. De producirse, se debe interrumpir el tratamiento con el ISRS y el fármaco serotoninérgico de inmediato y se debe iniciar un tratamiento sintomático.

Hierba de San Juan (hipérico)

La administración simultánea de ISRS y preparados a base de plantas medicinales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede provocar un aumento de la incidencia de reacciones adversas (ver sección 4.5).

Síntomas de abstinencia observados durante la suspensión del tratamiento

Cuando se interrumpe el tratamiento, es frecuente observar síntomas de abstinencia, en especial, cuando la interrupción es brusca (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos se observaron acontecimientos adversos debidos a la retirada del tratamiento en aproximadamente el 25% de los pacientes tratados con escitalopram y el 15% de los pacientes que tomaron placebo.

El riesgo de experimentar síntomas de abstinencia puede depender de distintos factores, incluidas la duración y la dosis del tratamiento, así como el ritmo de reducción de la dosis. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, trastornos sensoriales (como parestesia y sensaciones de descargas eléctricas), alteraciones del sueño (lo que incluye insomnio y sueños vívidos), agitación o ansiedad, náuseas o vómitos, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. En términos generales, estos síntomas son de leves a moderados, aunque en algunos pacientes la intensidad puede ser grave. Suelen aparecer en los primeros días de la retirada del tratamiento, pero se han notificado casos muy raros de estos síntomas en pacientes que habían omitido una dosis sin darse cuenta.

Por lo general, estos síntomas se resuelven espontáneamente y suelen remitir en el plazo de 2 semanas, aunque en algunas personas podrían perdurar más en el tiempo (2-3 meses o más). Por lo tanto, se recomienda reducir gradualmente la dosis de escitalopram cuando se interrumpa el tratamiento a lo largo de un período de tiempo de varias semanas o meses, en función de las necesidades del paciente (ver el apartado *Síntomas de abstinencia observados durante la suspensión del tratamiento* de la sección 4.2).

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina (ISRS)/inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) pueden provocar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Se han notificado casos de disfunción sexual prolongada, en los que los síntomas han persistido a pesar de la interrupción de la administración de ISRS/IRSN.

Cardiopatía coronaria

Dada la limitada experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes que padezcan una cardiopatía coronaria (ver sección 5.3).

Prolongación del intervalo QT

Se ha demostrado que el escitalopram provoca una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis. Durante el período poscomercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, lo que incluye *torsade de pointes*, predominantemente en mujeres con hipopotasemia o una prolongación del intervalo QT preexistente u otras cardiopatías (ver secciones 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 y 5.1).

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa o en pacientes que hayan padecido recientemente un infarto agudo de miocardio o una insuficiencia cardíaca descompensada.

Las alteraciones electrolíticas, como la hipopotasemia y la hipomagnesemia, aumentan el riesgo de padecer arritmias malignas y deben corregirse antes de iniciar tratamiento con escitalopram.

Si se trata a pacientes con una cardiopatía estable, se debe contemplar la revisión del ECG antes del inicio del tratamiento.

Si durante el tratamiento con escitalopram aparecen signos de arritmia cardíaca, se debe retirar el tratamiento y realizar un ECG.

Glaucoma de ángulo cerrado

Los ISRS, incluido el escitalopram, pueden afectar al tamaño de la pupila, dando lugar a midriasis. Este efecto midriático puede estrechar el ángulo del ojo, provocando un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, en especial en pacientes con predisposición. Por tanto, el escitalopram se debe usar con precaución en pacientes que padezcan glaucoma de ángulo cerrado o tengan antecedentes de glaucoma.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Combinaciones contraindicadas:

IMAO no selectivos irreversibles

Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que recibieron un ISRS en combinación con un inhibidor no selectivo irreversible de la monoaminoxidasa (IMAO) y en pacientes que han dejado de tomar un ISRS recientemente y han iniciado el tratamiento con dichos IMAO (ver sección 4.3). En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico (ver sección 4.8).

El uso de escitalopram está contraindicado en combinación con IMAO no selectivos irreversibles.

El tratamiento con escitalopram se puede iniciar a los 14 días de haber interrumpido el tratamiento con un IMAO irreversible. Deben transcurrir 7 días como mínimo entre la interrupción del tratamiento con escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo irreversible.

Inhibidor selectivo reversible de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de aparición del síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con un inhibidor de la MAO-A, como la moclobemida, está contraindicada (ver apartado 4.3). Si la combinación fuera necesaria, se debe comenzar con la dosis mínima recomendada y se debe reforzar la monitorización.

Inhibidor no selectivo reversible de la MAO (linezolid)

El antibiótico linezolid es un IMAO no selectivo reversible y no se debe administrar a pacientes tratados con escitalopram. Si la combinación fuera necesaria, se deben administrar dosis mínimas y bajo una supervisión clínica estrecha (ver sección 4.3).

Inhibidor selectivo irreversible de la MAO-B (selegilina)

Debe extremarse la precaución cuando se administre de forma conjunta con selegilina (un inhibidor irreversible de la MAO-B), por el riesgo de desarrollar un síndrome serotoninérgico. Se han administrado conjuntamente de forma segura dosis de selegilina de hasta 10 mg/día y de citalopram racémico.

Prolongación del intervalo QT

No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos de escitalopram en combinación con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT. No se puede excluir un efecto aditivo de escitalopram y estos fármacos. Por tanto, está contraindicada la administración conjunta de escitalopram y fármacos que prolonguen el intervalo QT, como los antiarrítmicos de clase IA y III, antipsicóticos (p. ej., derivados fenotiacínicos, pimocida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, determinados antimicrobianos (p. ej., esparfloxacina, moxifloxacino, eritromicina i.v., pentamidina, tratamiento antipalúdico, en especial, la halofantrina) y determinados antihistamínicos (astemizol, hidroxicina y mizolastina).

Combinaciones que requieren precauciones de uso:

Serotoninérgicos

La administración conjunta con fármacos serotoninérgicos, como, por ejemplo, los opiáceos (incluido el tramadol) y los triptanos (incluido el sumatriptano) puede provocar un síndrome serotoninérgico (ver sección 4.4).

Fármacos que disminuyen el umbral convulsivo

Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se empleen de forma simultánea otros fármacos que puedan disminuir el umbral convulsivo (p. ej., antidepresivos [tricíclicos, ISRS], neurolépticos (fenotiacinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol).

Litio y triptófano

Se han notificado casos de potenciación de los efectos al administrar ISRS conjuntamente con litio o triptófano, por lo que la administración simultánea de ISRS y estos fármacos se debe realizar con precaución.

Hierba de San Juan (hipérico)

La administración simultánea de ISRS y preparados a base de plantas medicinales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede provocar un aumento de la incidencia de reacciones adversas (ver sección 4.4).

Sangrado

La administración de escitalopram en combinación con anticoagulantes puede producir una alteración de los efectos anticoagulantes. Los pacientes que estén recibiendo un tratamiento anticoagulante oral se deben someter a una supervisión estrecha cuando se inicie o se interrumpa la administración de escitalopram (ver sección 4.4).

El uso simultáneo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede aumentar la propensión a padecer hemorragias (ver sección 4.4).

Alcohol

No se prevén interacciones farmacodinámicas ni farmacocinéticas entre el escitalopram y el alcohol. No obstante, al igual que con otros fármacos psicotrópicos, no se recomienda la combinación con alcohol.

Medicamentos que provocan hipopotasemia e hipomagnesemia

Se recomienda precaución con el uso simultáneo de fármacos que provoquen hipopotasemia e hipomagnesemia, ya que estos trastornos aumentan el riesgo de padecer arritmias malignas (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética del escitalopram

El metabolismo del escitalopram está mediado principalmente por la CYP2C19. Las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 también pueden contribuir al metabolismo, aunque en menor grado. El metabolismo del metabolito principal —el S-DCT (escitalopram desmetilado)— parece estar catalizado en parte por la CYP2D6.

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

La administración conjunta de escitalopram y 400mg de cimetidina dos veces al día (un inhibidor enzimático general, moderadamente potente) produjo un aumento moderado (aproximadamente un 70%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram. Se recomienda precaución cuando se administre escitalopram en combinación con cimetidina. Puede ser recomendable un ajuste de la dosis.

Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice de forma simultánea con inhibidores de la CYP2C19 (p. ej., omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Puede que sea necesario reducir la dosis de escitalopram, dependiendo de la vigilancia de efectos adversos durante el tratamiento simultáneo (ver sección 4.4).

Efecto del escitalopram en la farmacocinética de otros medicamentos

El escitalopram es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando se administre escitalopram de forma conjunta con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por esta enzima y que tengan un margen terapéutico estrecho, como, por ejemplo, flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se utiliza en la insuficiencia cardíaca) o algunos fármacos que actúan sobre el SNC y que son metabolizados principalmente por la CYP2D6, como, por ejemplo, antidepresivos, como la desipramina, la clomipramina y la nortriptilina, o antipsicóticos, como la risperidona, la tioridacina y el haloperidol. Puede ser recomendable un ajuste de la pauta posológica.

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

Los estudios *in vitro* han mostrado que el escitalopram también puede producir una inhibición discreta de la CYP2C19. Se recomienda precaución en el uso simultáneo de fármacos que sean metabolizados por la CYP2C19.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Únicamente se dispone de datos clínicos limitados relativos al uso de escitalopram en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Escitalopram Grindeks durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con escitalopram y únicamente bajo una evaluación cuidadosa de la relación riesgo/beneficio.

Si la madre continúa tomando Escitalopram Grindeks durante las últimas etapas del embarazo, en especial en el tercer trimestre, se debe someter a observación a los neonatos. Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento durante el embarazo.

Después del uso de ISRS/IRSN en las etapas finales del embarazo, pueden aparecer los síntomas siguientes en el neonato: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, termorregulación inestable, dificultad en la alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertoniía, hipotoniía, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad, letargo, llanto persistente, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden deberse a efectos serotoninérgicos o síntomas de abstinencia. En la mayoría de los casos, las complicaciones aparecen inmediatamente después o al poco tiempo (< 24 horas) del parto.

Los datos epidemiológicos han sugerido que el uso de ISRS durante el embarazo, en especial en los últimos meses, puede aumentar el riesgo de padecer hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general, se producen de 1 a 2 casos de HPPN por cada 1.000 embarazos.

Los datos observacionales indican un aumento del riesgo (de menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/IRSN en el mes previo al nacimiento (ver secciones 4.4 y 4.8).

Lactancia

Se prevé que el escitalopram se excrete en la leche materna, por lo que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

Los datos obtenidos en animales han mostrado que el citalopram puede afectar a la calidad del esperma (ver sección 5.3). Las notificaciones de casos en humanos tratados con algunos ISRS han mostrado que el efecto en la calidad del esperma es reversible. Hasta la fecha no se ha observado un efecto en la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Escitalopram Grindeks puede producir sedación y mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que, si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o la segunda semana de tratamiento y su intensidad y frecuencia suelen disminuir con el tratamiento continuado.

Clasificación de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas conocidas de los ISRS y las comunicadas con el uso de escitalopram en los estudios clínicos controlados con placebo o las notificadas espontáneamente tras la comercialización, según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y su frecuencia.

Las frecuencias se han obtenido a partir de los estudios clínicos (datos no corregidos con la respuesta al placebo). Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida	Secreción inadecuada de ADH
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Apetito disminuido, apetito aumentado, peso aumentado
	Poco frecuentes	Pérdida de peso
	Frecuencia no conocida	Hiponatremia, anorexia ¹
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad, inquietud, sueños anormales, disminución de la libido Mujeres: anorgasmia
	Poco frecuentes	Bruxismo, agitación, nerviosismo, crisis de angustia, estado confusional
	Raras	Agresividad, despersonalización, alucinaciones
	Frecuencia no conocida	Manía, ideación suicida, comportamiento suicida ²
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Insomnio, somnolencia, mareo, parestesia, temblores
	Poco frecuentes	Alteración del gusto, trastorno del sueño, síncope
	Raras	Síndrome serotoninérgico
	Frecuencia no conocida	Discinesia, trastorno del movimiento, convulsiones, inquietud psicomotora/acatisia ¹
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Midriasis, alteraciones visuales
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia
	Raras	Bradicardia
	Frecuencia no conocida	Intervalo QT de electrocardiografía prolongado, arritmia ventricular, incluida <i>torsade de pointes</i>
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Sinusitis, bostezos
	Poco frecuentes	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Diarrea, estreñimiento, vómitos, boca seca
	Poco frecuentes	Hemorragias gastrointestinales (incluida hemorragia rectal)
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis, alteración de las pruebas de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Aumento de la sudoración
	Poco frecuentes	Urticaria, alopecia, erupción, prurito
	Frecuencia no conocida	Equimosis, angioedemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia, mialgia

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida	Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Hombres: trastorno de la eyaculación, impotencia
	Poco frecuentes	Mujeres: metrorragia, menorragia
	Frecuencia no conocida	Galactorrea Hombres: priapismo Hemorragia postparto ³
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, pirexia
	Poco frecuentes	Edema

¹ Estos acontecimientos se han notificado con la clase terapéutica de los ISRS.

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

³ Este acontecimiento se ha notificado con la clase terapéutica de los ISRS/IRSN (ver secciones 4.4 y 4.6).

Prolongación del intervalo QT

Durante el período poscomercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, lo que incluye *torsade de pointes*, predominantemente en mujeres con hipopotasemia o una prolongación del intervalo QT preexistente u otras cardiopatías (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 y 5.1).

Efectos de clase

Los estudios epidemiológicos realizados principalmente en pacientes de 50 años o más de edad muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ADT. Se desconoce el mecanismo responsable de este riesgo.

Síntomas de abstinencia observados durante la suspensión del tratamiento

La interrupción del tratamiento con ISRS/IRSN (en especial, cuando se realiza de forma brusca) suele conducir a la aparición de síntomas de abstinencia. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, trastornos sensoriales (como parestesia y sensaciones de descargas eléctricas), alteraciones del sueño (lo que incluye insomnio y sueños vívidos), agitación o ansiedad, náuseas o vómitos, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. En términos generales, estos acontecimientos son de leve a moderados y se resuelven espontáneamente, aunque en algunos pacientes podrían ser más graves o prolongados. Por lo tanto, se recomienda realizar una reducción gradual de la dosis cuando el tratamiento con escitalopram ya no sea necesario (ver secciones 4.2 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Toxicidad

Los datos clínicos sobre la sobredosis por escitalopram son limitados, y en muchos casos están implicadas sobredosis simultáneas de otros fármacos. En la mayoría de los casos no se han notificado síntomas o estos han sido leves. Se han notificado casos raros mortales de sobredosis con escitalopram en monoterapia, en

los que en la mayoría de los casos se dio también una sobredosis con fármacos administrados de forma simultánea. Se han ingerido dosis de 400-800mg de escitalopram en monoterapia, sin ningún síntoma grave.

Síntomas

Los síntomas observados en los casos notificados de sobredosis con escitalopram incluyen principalmente los relacionados con el sistema nervioso central (desde mareos, temblores y agitación hasta casos raros de síndrome serotoninérgico, convulsiones y coma), el aparato digestivo (náuseas y vómitos), el aparato circulatorio (hipotensión, taquicardia, prolongación del intervalo QT y arritmia) y las alteraciones del equilibrio electrolítico e hídrico (hipopotasemia e hiponatremia).

Abordaje

No existe ningún antídoto específico. Se debe establecer y mantener la permeabilidad de las vías respiratorias y garantizar una oxigenación y una actividad respiratoria adecuadas. Se debe contemplar el empleo del lavado gástrico y el uso de carbón activado. El lavado gástrico se debe realizar lo antes posible tras la ingestión oral del medicamento. Se recomienda el control de las constantes cardíacas y vitales, además de adoptar medidas sintomáticas y de soporte generales.

Se recomienda monitorizar el ECG en el caso de producirse una sobredosis en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o bradiarritmias, pacientes que estén siendo tratados de forma simultánea con fármacos que prolonguen el intervalo QT o pacientes que presenten una alteración metabólica, como, por ejemplo, insuficiencia hepática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, código ATC: N06AB10

Mecanismo de acción

El escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (5-HT) que presenta una afinidad elevada por el sitio de unión primario. También se une a un centro alostérico del transportador de la serotonina, con una afinidad 1.000 veces más pequeña.

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

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

Efectos farmacodinámicos

En un estudio con enmascaramiento doble y controlado con placebo del ECG realizado en sujetos sanos, la variación desde el inicio del QTc (con corrección de Fridericia) fue de 4,3 ms (IC del 90%: 2,2; 6,4) con la dosis de 10 mg/día y de 10,7 ms (IC del 90%: 8,6; 12,8) con la dosis supratérmica de 30mg/día (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 y 4.9).

Eficacia clínica y seguridad

Episodios depresivos mayores

El escitalopram ha demostrado ser eficaz en el tratamiento agudo de episodios depresivos mayores en tres de los cuatro estudios con enmascaramiento doble controlados con placebo y a corto plazo (8 semanas) que

se han realizado. En un estudio a largo plazo sobre la prevención de recaídas, 274 pacientes que habían respondido favorablemente durante una fase inicial en abierto con tratamiento de 8 semanas con 10 o 20mg de escitalopram al día se asignaron aleatoriamente al grupo de tratamiento con escitalopram (con la misma dosis) o al grupo tratado con placebo durante un máximo de 36 semanas. En este estudio, el período transcurrido hasta las recaídas en las 36 semanas siguientes de los pacientes que recibieron el tratamiento continuado con escitalopram fue significativamente más largo, en comparación con los que recibieron placebo.

Trastorno de ansiedad social

El escitalopram fue eficaz en los tres estudios realizados a corto plazo (12 semanas) y en un estudio de 6 meses de duración sobre prevención de recaídas del trastorno de ansiedad social. La eficacia de las dosis de 5, 10 y 20mg de escitalopram se demostró en un estudio de determinación de la dosis de 24 semanas de duración.

Trastorno de ansiedad generalizada

La administración de dosis de 10mg y 20mg al día de escitalopram fue eficaz en los cuatro estudios controlados con placebo.

De los datos agrupados obtenidos a partir de tres estudios con un diseño similar, que incluyeron a 421 pacientes tratados con escitalopram y 419 pacientes tratados con placebo, se observaron tasas de respuesta del 47,5 % y el 28,9 %, respectivamente, y tasas de remisión del 37,1% y el 20,8%. Desde la primera semana se observó un efecto ininterrumpido.

El mantenimiento de la eficacia de la dosis de 20 mg/día de escitalopram se demostró en un estudio del mantenimiento de la eficacia, aleatorizado y de 24-76 semanas de duración, realizado en 373 pacientes que habían respondido favorablemente al tratamiento en la fase inicial de tratamiento en abierto de 12 semanas de duración.

Trastorno obsesivo-compulsivo

En un ensayo clínico aleatorizado y con enmascaramiento doble, se observó una diferencia en la puntuación total de la escala Y-BOCS entre la dosis de 20 mg/día de escitalopram y el placebo después de 12 semanas. A las 24 semanas, tanto la dosis de 10 mg/día como la de 20 mg/día de escitalopram fueron superiores, en comparación con el placebo.

La prevención de recaídas se demostró con las dosis de 10 y 20mg al día de escitalopram en pacientes que respondieron al tratamiento con escitalopram en un período en abierto de 16 semanas de duración y que entraron en un período aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado con placebo y de 24 semanas de duración.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción es prácticamente total y depende de la ingesta de alimentos. (El tiempo medio transcurrido para alcanzar la concentración máxima [T_{max} media] es de 4 horas tras la administración de dosis múltiples). Al igual que con el citalopram racémico, la biodisponibilidad absoluta del escitalopram se prevé que sea de aproximadamente el 80%.

Distribución

El volumen aparente de distribución ($V_{d,\beta}/F$) tras la administración por vía oral es de unos 12-26 l/kg. La unión del escitalopram y de sus metabolitos principales a las proteínas plasmáticas es inferior al 80%.

Biotransformación

El escitalopram se metaboliza en el hígado hasta los metabolitos desmetilado y didesmetilado. Estos dos metabolitos son farmacológicamente activos. Por otra parte, el nitrógeno se puede oxidar para formar el metabolito *N*-óxido. Tanto la molécula original como los metabolitos se excretan parcialmente en forma de glucurónidos. Tras la administración de dosis múltiples, las concentraciones medias de los metabolitos desmetilado y didesmetilado suelen ser el 28-31% y < 5%, respectivamente, de la concentración de escitalopram. La biotransformación del escitalopram en el metabolito desmetilado está mediada principalmente por la CYP2C19, aunque es posible cierta intervención de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6.

Eliminación

La semivida de eliminación ($t_{1/2\beta}$) tras la administración de dosis múltiples es de 30 horas, y la eliminación plasmática oral (Cl_{oral}) de unos 0,6 l/min. Los metabolitos principales tienen una semivida considerablemente más larga. Se presupone que el escitalopram y sus metabolitos principales se eliminan a través de la vía hepática (metabólica) y la vía renal, donde la mayor parte de la dosis se excreta en forma de metabolitos en la orina.

Linealidad

La farmacocinética es lineal. Las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio se alcanzan en 1 semana aproximadamente. Las concentraciones medias en estado de equilibrio de 50 nmol/l (intervalo de 20-125 nmol/l) se alcanzan con una dosis diaria de 10mg.

Pacientes de edad avanzada (de más de 65 años)

Parece ser que el escitalopram se elimina más lentamente en los pacientes de edad avanzada que en los más jóvenes. La exposición sistémica (AUC) es aproximadamente un 50% mayor en las personas de edad avanzada, en comparación con voluntarios sanos jóvenes (ver apartado 4.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con una insuficiencia hepática leve o moderada (criterios A y B de Child-Pugh), la semivida del escitalopram fue aproximadamente dos veces más larga, y la exposición fue aproximadamente un 60% mayor que en sujetos con una función hepática normal (ver apartado 4.2).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (Cl_{Cr} de 10-53 ml/min), se ha observado que el citalopram racémico presenta una semivida más larga y un aumento menor de la exposición. No se han estudiado las concentraciones plasmáticas de los metabolitos, pero podrían ser elevadas (ver sección 4.2).

Polimorfismo

Se ha observado que los metabolizadores lentos con respecto a la CYP2C19 presentan el doble de la concentración plasmática de escitalopram que los metabolizadores rápidos. No se observaron cambios significativos de la exposición en los metabolizadores lentos con respecto a la CYP2D6 (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha realizado una serie convencional completa de estudios preclínicos con el escitalopram porque los estudios toxicológicos y toxicocinéticos de extrapolación realizados en ratas con escitalopram y citalopram mostraron un perfil semejante. Por lo tanto, toda la información sobre citalopram se puede extrapolar al escitalopram.

En los estudios toxicológicos comparativos llevados a cabo en ratas, el escitalopram y el citalopram provocaron toxicidad cardíaca, lo que incluye insuficiencia cardíaca congestiva, después del tratamiento durante varias semanas y utilizando dosis que provocaron una toxicidad general. La cardiotoxicidad pareció estar más relacionada con las concentraciones plasmáticas máximas que con las exposiciones sistémicas (AUC). Las concentraciones plasmáticas máximas con la dosis máxima sin efecto adverso observado fueron muy superiores (8 veces) a las obtenidas en el uso clínico, mientras que el AUC del escitalopram solo fue 3-4 veces más alta que la exposición alcanzada en el uso clínico. Los valores del AUC del enantiómero *S* del citalopram fueron 6-7 veces más altos que la exposición obtenida con el uso clínico. Estos hallazgos están relacionados posiblemente con una influencia exagerada de las aminas biógenas, es decir, secundarias a los efectos farmacológicos primarios, dando como resultado efectos hemodinámicos (reducción del flujo coronario) e isquemia. No obstante, no está del todo claro el mecanismo exacto de cardiotoxicidad en ratas. La experiencia clínica con citalopram y la experiencia de los ensayos clínicos con el escitalopram no indican que estos resultados tengan una correlación clínica.

Se ha observado un aumento del contenido de fosfolípidos en algunos tejidos (p. ej., pulmones, epidídimos e hígado) después del tratamiento durante períodos más prolongados con escitalopram y con citalopram en ratas. Los hallazgos en los epidídimos y el hígado se observaron con exposiciones similares a las utilizadas en el hombre. El efecto es reversible tras la interrupción del tratamiento. Se ha observado una acumulación de fosfolípidos (fosfolipidosis) en animales, relacionada con muchos fármacos catiónicos anfipáticos. Se desconoce si este fenómeno tiene alguna importancia relevante para el hombre.

En el estudio de toxicidad embriológica realizado en ratas, se observaron efectos embriotóxicos (reducción del peso fetal y retraso reversible de la osificación) con exposiciones en términos del AUC superiores a la exposición obtenida durante el uso clínico. No se observó un aumento de la frecuencia de malformaciones. Un estudio pre- y posnatal demostró una reducción de la supervivencia durante el período de lactancia con exposiciones en términos del AUC superiores a la exposición obtenida durante el uso clínico.

Los datos obtenidos de los modelos animales han mostrado que el citalopram induce una disminución del índice de fertilidad y de embarazos, una reducción del número de implantaciones y una producción de esperma anormal tras la exposición a dosis muy superiores a la exposición en humanos. No se disponen de datos similares en modelos animales con escitalopram.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina (E-460)
Croscarmelosa sódica (E-468)
Hipromelosa (E-464)
Talco (553b)
Sílice coloidal anhidra (E-551)
Estearato de magnesio (E-470b)

Recubrimiento:

Hipromelosa (E-464)
Macrogol
Dióxido de titanio (E-171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVC/PE/PVDC//Al o blísters de OPA/Al/PVC//Al de 14, 28, 30, 56, 98 o 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53
LV-1057
Letonia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.