

INFORME ESTÀNDAR

ESCITALOPRAM

Nom comercial: ENTACT [®] , ESERTIA [®] , CIPRALEX [®] .	Laboratori fabricant: Lundbeck España, S.A.
Composició: ESCITALOPRAM 5 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg.	Fàrmacs comparadors: CITALOPRAM i altres inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina.
Qualificació del CANM: No suposa un avenç terapèutic.	Data de la revisió: abril de 2005.

RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

1. INDICACIONS APROVADES¹:

Tractament d'episodis depressius majors.
Tractament del trastorn de pànic, amb agorafòbia o sense.
Tractament de la fòbia social.

2. MECANISME D'ACCIÓ^{1,2}:

Escitalopram és un inhibidor selectiu de la recaptació de la serotonina (ISRS), d'administració oral. És l'enantiòmer S, terapèuticament actiu, de RS-citalopram. La inhibició de la recaptació de la serotonina (5-HT) és l'únic mecanisme d'acció probable que explica els efectes farmacològics i clínics de l'escitalopram. Es suposa que el mecanisme d'acció antidepressiva de l'escitalopram es deu a una estimulació de la neurotransmissió serotoninèrgica en el sistema nerviós central (SNC), com a conseqüència de les concentracions superiors de serotonina produïdes per la inhibició del transportador de serotonina.

Escitalopram no té afinitat, o la té baixa, per a una sèrie de receptors como ara 5-HT_{1A}, 5-HT₂, receptors dopaminèrgics D₁ i D₂, α_1 , α_2 , β -adrenèrgics, histaminèrgics H₁, colinèrgics muscarínics, benzodiazepínics i opioides^{1,3}.

3. DADES FARMACOCINÈTIQUES^{1,2,3,4}:

L'absorció és gairebé completa i independent de la ingestió d'aliments. El temps mitjà per assolir la concentració màxima ($T_{màx}$ mitjà) és de 4 hores després de dosis múltiples. Igual que amb citalopram racèmic, la biodisponibilitat absoluta de l'escitalopram s'espera que sigui del 80 %, aproximadament.

La unió a proteïnes plasmàtiques humanes és d'aproximadament un 56 %.

Escitalopram es metabolitza al fetge, als metabòlits S-desmetilcitalopram (S-DCT) i S-didesmetilcitalopram (S-DDCT), que són farmacològicament actius encara que molt menys potents que el fàrmac original. Els isoenzims principals que intervenen en el metabolisme de l'escitalopram són els citocroms P (CYP) del CYP450: CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6.

Es suposa que l'escitalopram i els seus metabòlits principals s'eliminen per via hepàtica (metabòlica) i via renal. La semivida d'eliminació ($t_{1/2}$) és d'entre 27 h i 30 h. La major part de la dosi s'excreta en forma de metabòlits per l'orina.

La farmacocinètica és lineal i dosiddependent, i s'assoleixen concentracions plasmàtiques en equilibri estable en el termini d'una setmana, aproximadament.

No hi ha diferències entre sexes quant a la farmacocinètica de l'escitalopram.

El fàrmac s'elimina més lentament en les persones grans (> 65 anys), encara que la concentració plasmàtica màxima no es modifica, amb la qual cosa, l'exposició sistèmica [àrea sota la corba, *Area Under the Curve*, (AUC)] és aproximadament un 50 % més gran.

En pacients amb una funció hepàtica o renal reduïda, la semivida del fàrmac és més llarga. La farmacocinètica dels metabòlits no ha estat estudiada en aquesta població. L'escitalopram no ha estat estudiat en pacients que presenten insuficiència hepàtica ni insuficiència renal greu (aclariment de la creatinina < 30 ml/min).

S'ha observat que els metabolitzadors lents respecte del CYP2C19 presenten el doble de concentració plasmàtica d'escitalopram que els metabolitzadors ràpids. No es van observar canvis significatius en l'exposició en els metabolitzadors lents respecte del CYP2D6.

4. POSOLOGIA I FORMA D'ADMINISTRACIÓ^{1,2,3}:

No s'ha demostrat la seguretat de dosis diàries superiors a 20 mg.

S'administra en dosi única diària, pel matí o per la nit, i pot prendre's amb aliments o sense.

- **Episodis depressius majors.** La dosi recomanada és de 10 mg, una vegada per dia; segons la resposta individual del pacient, pot augmentar-se fins a un màxim de 20 mg. En general, són necessàries 2 setmanes - 4 setmanes per obtenir una resposta antidepressiva.
- **Trastorn de pànic (angoixa), amb agorafòbia o sense.** La dosi inicial recomanada és de 5 mg, una vegada per dia, durant una setmana, amb un ajustament posterior a 10 mg. Segons la resposta individual del pacient, la dosi diària pot augmentar-se fins a un màxim de 20 mg. L'eficàcia màxima s'assoleix al cap de 3 mesos, aproximadament.
- **Fòbia social (ansietat).** La dosi habitual és de 10 mg per dia; segons la resposta del pacient pot reduir-se a 5 mg o augmentar-se fins a un màxim de 20 mg.

En pacients que sabem que són metabolitzadors lents respecte del CYP2C19, es recomana una dosi inicial de 5 mg diaris, durant les 2 primeres setmanes. Segons la resposta individual del pacient, es pot incrementar la dosi fins a 10 mg.

Quan s'hagi d'interrompre el tractament, la dosi s'ha de disminuir de manera gradual durant un període d'una setmana o dues, per evitar possibles símptomes de retirada.

5. EFICÀCIA:

EPISODIS DEPRESSIUS MAJORS

S'han identificat 5 assaigs clínics publicats⁵⁻⁹, 3 dels quals són controlats amb placebo⁵⁻⁷. En 2 estudis es van incloure grups de tractament amb citalopram^{6,7}, ambdós estudis són aleatoritzats, doblement cecs, multicèntrics, amb pacients entre 18 anys i 85 anys, diagnosticats segons criteris del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV), amb valors en l'escala MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) $\geq 22^6$ i $\leq 40^{5,7}$.

La duració dels estudis va ser de 8 setmanes. El paràmetre principal per valorar l'eficàcia va ser la variació en la puntuació en l'escala MADRS, considerant la resposta al tractament la reducció del 50 % del valor inicial i la remissió del quadre patològic a un valor final de < 12 .

En un dels estudis⁶, dosis de 10 mg/dia i 20 mg/dia d'escitalopram van ser igual d'efectives que citalopram 40 mg/dia (vegeu taula) quan s'avaluava la resposta al tractament.

En un altre estudi (Lepola et al)⁷ que comparava dosis flexibles dels dos fàrmacs, 10 mg - 20 mg d'escitalopram (dosi mitjana = 14 mg), respecte de 20 mg - 40 mg de citalopram (dosi mitjana = 28 mg), la disminució de l'escala MADRS només va ser estadísticament significativa per a escitalopram comparat amb placebo (vegeu taula). El nombre de pacients que responen al tractament va ser superior amb escitalopram vs. citalopram (63,7 % respecte de 52,6 %; $p = 0,021$). Al final del tractament, les remissions eren superiors (52,1% respecte de 42,8 %; $p < 0,036$) amb escitalopram vs. citalopram, encara que cap era superior a placebo.

En una anàlisi secundària, es va observar que els pacients tractats amb escitalopram van respondre més ràpidament al tractament (resposta diferent als 8,1 dies, $p < 0,05$), encara que aquest estudi estava dissenyat amb potència estadística per detectar diferències tan sols al final de l'estudi.

Curiosament, en aquest estudi l'eficàcia global de citalopram no va ser superior a placebo (encara que s'utilitzava en les dosis aprovades per al tractament de la depressió). Alguns autors⁹ suggereixen que aquesta elevada resposta al placebo podria deure's a un tall en la selecció dels pacients.

S'ha publicat una metaanàlisi¹¹ amb les dades de tres estudis⁵⁻⁷ que mostra una efectivitat similar entre citalopram i escitalopram al final de l'estudi (8a. setmana). En una anàlisi secundària es suggereix un inici d'acció més ràpid per a l'escitalopram.

En els dos estudis comparatius amb venlafaxina^{8,9}, no es van trobar diferències ni en la resposta al tractament ni en la remissió de la malaltia. En l'estudi en què es comparava amb dosis més altes de venlafaxina⁹ (225 mg/dia) les retirades per efectes adversos van ser superiors que en el grup tractat amb venlafaxina.

En l'estudi de Montgomery et al⁸ es va fer una anàlisi *ad hoc* posterior i es va observar que la resposta i la remissió sostingudes es van obtenir abans amb escitalopram (4,6 dies i 6,6 dies, respectivament).

En l'únic estudi comparatiu amb sertralina¹² (publicat en forma de pòster) no van haver-hi diferències en cap dels resultats.

TRASTORN DE PÀNIC AMB AGORAFÒBIA O SENSE

Només s'ha localitzat un estudi publicat¹³ que demostra que escitalopram i citalopram presenten una eficàcia superior a placebo en el trastorn de pànic, amb agorafòbia o sense. No es disposa d'articles comparatius amb altres fàrmacs.

FÒBIA SOCIAL

Només s'ha localitzat un estudi comparatiu amb placebo, publicat en forma de pòster, en el tractament de la fòbia social¹⁴.

6. SEGURETAT:

Reaccions adverses

Les reaccions adverses són més freqüents durant la primera o segona setmana de tractament i habitualment disminueixen en intensitat i freqüència amb el tractament continuat. En general, són lleus i transitòries³. La incidència de reaccions adverses amb 10 mg oscil·la entre 59 % i 79 %, i és similar a la que es produeix amb placebo (56 % i 70,5 %)^{5,6}; mentre que la taxa d'incidència amb 20 mg és de 86 %; $p < 0,01$ ⁶.

Els abandonaments del tractament per l'aparició de reaccions adverses amb dosis de 10 mg van ser $< 5 \%$ ⁵⁻⁷, similars als dels fàrmacs comparats i als de placebo (no hi ha diferència estadísticament significativa⁵⁻⁷). Dosis de 20 mg es tradueixen en un augment d'abandonaments a causa de la presentació de reaccions adverses (10,4 %; $p < 0,05$)⁶. No s'han observat canvis desfavorables en els signes vitals, l'electrocardiograma (ECG), les proves de laboratori, ni en estudis a curt termini i a llarg (un any)¹⁵.

Els efectes secundaris més habituals són, per ordre de freqüència:

- Molts freqüents ($>10 \%$), nàusees.
- Freqüents (5 % - 10 %), trastorns de l'ejaculació, insomni, somnolència, mareigs, diarrea, augment de la sudoració, fatiga, sequedat de boca, rinitis, cefalea, mal d'esquena i simptomatologia gripal.
- Menys freqüents ($< 5 \%$), disminució de la gana, disminució de la libido, anorgàsmia (dones), restrenyiment, impotència, sinusitis.

Amb l'ús d'ISRS, rarament, s'ha notificat hiponatrèmia, probablement causada per una secreció inadequada de l'hormona antidiürètica [síndrome de la secreció inadequada d'hormona antidiürètica, *syndrome of inappropriate ADH secretion* (SIADH)]. Es tracta d'una reacció adversa potencialment greu, més freqüent en pacients, generalment dones, d'edat avançada que reben tractament concomitant amb diürètics. És necessari mantenir un grau de sospita alt i considerar aquesta possibilitat davant un pacient amb símptomes inespecífics atribuïbles a hiponatrèmia¹⁶.

En els estudis comparatius amb citalopram^{5,6} no es van observar diferències ni en la freqüència ni en el perfil d'efectes adversos, encara que la informació disponible és escassa.

Contraindicacions¹

Hipersensibilitat a citalopram, escitalopram o algun dels excipients.

Tractament concomitant amb inhibidors no selectius, inhibidors irreversibles de la monoaminoxidasa (MAO). Risc de síndrome serotoninèrgica.

Precaucions^{1,2,17}

Relacionades amb el grup terapèutic dels ISRS:

Possibilitat d'activació de mania/hipomania.

El risc de convulsions amb escitalopram no ha estat avaluat. Conseqüentment, de la mateixa manera que amb altres antidepressius, s'ha d'iniciar amb cautela en pacients amb una història clínica de convulsions.

Suïcidi. D'acord amb l'experiència clínica, pot augmentar el risc de suïcidi durant les primeres setmanes de tractament amb ISRS. És important un monitoratge estret del pacient durant aquest període de temps.

És possible que es produeixi un entorpiment de la funció cognitiva i motora. Cal advertir els pacients sobre el risc potencial que la seva capacitat de conduir o utilitzar maquinària quedi afectada.

Malalties concomitants. L'experiència amb escitalopram en pacients amb malalties concomitants és limitada. Ha d'utilitzar-se amb precaució en pacients amb malaltia coronària, cardíaca, alteracions hemodinàmiques o metabòliques (p.e. diabetis).

Ansietat paradoxal.

Pacients amb tendència a patir hemorràgies.

Tractament electroconvulsiu (TEC). L'experiència clínica sobre l'administració concomitant d'ISRS i TEC és limitada, per la qual cosa es recomana precaució.

Interaccions amb aliments i medicaments^{1,2,17}

Risc de síndrome serotoninèrgica:

- inhibidors de la monoaminoxidasa (MAO): selegilina, moclobemida.
- sumatriptan o altres triptans.
- tramadol.
- triptòfan.
- citalopram i altres ISRS.

Potencial interacció farmacològica amb altres drogues que actuen sobre l'SNC.

Alcohol. Ús concomitant no recomanable.

Anticoagulants orals. Potencial increment del temps de protrombina.

Medicaments que afecten la funció plaquetària. Antipsicòtics atípics i fenotiazines, antidepressius tricíclics, àcid acetilsalicílic i antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), ticlopidina i dipiridamol...

Inhibidors del CYP2C19. Poden augmentar les concentracions plasmàtiques d'escitalopram (p.e. omeprazole).

Cimetidina. Potencial interacció farmacocinètica. Encara que augmenta les concentracions plasmàtiques de citalopram, els efectes amb escitalopram no han estat avaluats.

Medicaments que disminueixen el llindar convulsiu.

Liti. Potencial interacció farmacològica. Ha d'usar-se amb cautela.

En l'administració conjunta amb altres medicaments que són metabolitzats, principalment, per l'enzim CYP2D6, al qual l'escitalopram inhibeix, i que tenen un marge terapèutic estret, p.e. flecaïnida, propafenona, i metoprolol (quan s'utilitza en la insuficiència cardíaca), o amb alguns medicaments que actuen sobre l'SNC, p.e. antidepressius, com són desipramina, clomipramina i nortriptilina o antipsicòtics, com ara risperidona, tioridacina i haloperidol, pot ser necessari un ajustament de la dosificació.

Herba foradada. L'administració concomitant d'ISRS i remeis herbals que continguin herba foradada (*Hypericum perforatum*) pot augmentar la incidència de reaccions adverses.

Intoxicació i tractament

Les dades clíniques en sobredosi d'escitalopram són limitades¹. S'han descrit 3 casos de sobredosi de fins a 600 mg, amb una recuperació total i sense que s'hagi informat de cap símptoma greu².

Utilització en grups especials^{1,3}

Embaràs: No es disposa de les dades clíniques d'administració d'escitalopram durant l'embaràs. En estudis de toxicitat en la reproducció en rates, realitzats amb escitalopram, es van observar efectes tòxics embriofetals. El risc en humans no es coneix. Per tant, no s'hauria d'administrar a dones embarassades, si no és clarament necessari i només després d'una avaluació curosa del risc-benefici.

Lactància: El fàrmac pot ser excretat per la llet humana. Les dones en període de lactància no s'haurien de tractar amb escitalopram o la lactància s'hauria d'interrompre.

Nens i adolescents (< 18 anys): No se'n recomana l'administració perquè la seguretat i eficàcia no s'han investigat en aquesta població.

Ancians (> 65 anys): S'ha de considerar el fet d'iniciar el tractament amb la meitat de la dosi recomanada. La dosi màxima recomanada és de 10 mg per dia.

Insuficiència renal: No és necessari un ajustament de la dosi en els pacients amb insuficiència renal lleu o moderada. S'aconsella precaució en pacients amb funció renal severament disminuïda (Cl_{cr} menor a 30 ml/min).

Insuficiència hepàtica: Es recomana una dosi inicial de 5 mg diaris durant les 2 primeres setmanes de tractament. Segons la resposta individual del pacient, es pot augmentar la dosi fins a 10 mg (dosi màxima recomanada).

RESUM DE L'ANÀLISI COMPARADA

1. Eficàcia

Depressió: En els estudis comparatius publicats respecte de citalopram i venlafaxina es va observar una eficàcia similar. La major rapidesa en la resposta antidepressiva notada en una anàlisi secundària d'un dels estudis ha de ser confirmada en assaigs dissenyats específicament per a aquest fi.

Trastorn de pànic amb o sense agorafòbia, i fòbia social: no es disposa d'estudis comparatius per establir-ne el lloc en terapèutica.

CONCLUSIÓ: SIMILAR en la depressió.

Per a la resta d'indicacions: insuficient experiència clínica comparativa.

2. Seguretat.

En els estudis comparatius amb citalopram no es van observar diferències ni en la freqüència ni en el perfil d'efectes adversos.

CONCLUSIÓ: SIMILAR

3. Pauta.

Es pauta igual que la forma racèmica i la resta d'ISRS.

CONCLUSIÓ: SIMILAR

4. Cost.

Superior a altres alternatives.

Fàrmac	Dosi diària	Cost/dia (€)
Fluoxetina	20 mg - 60 mg	0,47 - 1,41
Paroxetina	20 mg - 60 mg	1,03 - 3,08
Citalopram	20 mg - 60 mg	0,77 - 2,31
Sertralina	50 mg -200 mg	0,75 - 2,56
Escitalopram	10 mg - 20 mg	0,89 - 1,8

5. Bibliografia

1. ENTACT®. Fitxa tècnica. Ministerio de Sanidad y Consumo. Octubre de 2003.
2. LEXAPRO®. NDA Approvals (FDA). 2002.
3. Escitalopram (Lexapro) for Depression. The Medical Letter 2002; 44: 83-84.
4. Waugh J, Goa KL. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders. CNS Drugs 2003; 17: 343-362.
5. Wade A, Lemming MO, Hedegaard BK. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17: 95-102.
6. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 2002; 63: 331-366.
7. Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. International Clinical Psychopharmacology 2003; 18: 211-217.
8. Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer J. A randomised Study comparing Escitalopram with Venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. Neuropsychobiology 2004; 50: 57-64.
9. Bielski RJ, Ventura D, Chang C. A double-blind comparison of escitalopram and Venlafaxine Extended release in the treatment of Major Depressive Disorder. J Clin Psychiatry 2004; 65: 1.190-1.196.
10. Anònim. Escitalopram. Un isomere du citalopram sans aucun avantage thérapeutique. Rev Prescrire 2004; 24: 325-328.
11. Gorman JM, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. CNS Spectr 2002; 7 (supl 4): 40-44.
12. Alexopoulos GS, Privitera W, Ventura D, Bose A, Wang Q. Double-Blind Comparison of Escitalopram 10 mg/day and Optimally-Dosed Sertraline 50-200 mg/day in the Treatment of Major Depressive Disorder. Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology.; 2003.
13. Stahl S, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2003; 64: 1.322-1.327.
14. Kasper S, Loft H, Smith JR. Escitalopram is Efficacious and Well Tolerated in the Treatment of Social Anxiety Disorder. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 2002 May, Philadelphia, PA.
15. Baldwin DS. Escitalopram: efficacy and tolerability in the treatment of depression. Hosp Med 2002 Nov; 63 (11): 668-671.
16. Pedros C, Cereza G, García N. Hiponatremia y SIADH por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: revisión de notificaciones espontáneas. Med Clin 2004; 123: 516-517.
17. Escitalopram Oxalate. AHFS Drug Information. 2003.

6. Dictamen

TRACTAMENT DE LA DEPRESSIÓ. No suposa un avenç terapèutic .

Per a la resta d'indicacions: insuficient experiència clínica comparativa.