

## Informe estàndard

# Escitalopram (nova indicació)

<b>Nom comercial:</b> Cipralex <sup>®</sup> , Esertia <sup>®</sup>	<b>Laboratori:</b> Lundbeck, Almirall
<b>Composició:</b> Escitalopram 10, 15 i 20 mg	<b>Fàrmacs comparadors:</b> Benzodiazepines, ISRS (paroxetina)
<b>Procediment i data d'autorització:</b> Reconeixement mutu, Febrer 2006	<b>Data d'avaluació:</b> Gener 2008
<b>Qualificació del CANM*:</b> <b>No suposa un avenç terapèutic</b>	La novetat no aporta avantatges enfront d'altres medicaments ja disponibles en la indicació per a la qual ha estat autoritzada.

\* Possibles qualificacions: important millora terapèutica; modesta millora terapèutica; aporta en situacions concretes; no suposa un avenç terapèutic; no valorable: informació insuficient

## RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

### 1. Nova indicació aprovada<sup>1</sup>:

Trastorn d'ansietat generalitzada (TAG).

### 2. Mecanisme de acció<sup>1</sup>:

Escitalopram (ESC) és un inhibidor selectiu de la recaptació de la serotonina (ISRS). És l'enantiòmer terapèuticament actiu d'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 d'ESC.

### 3. Dades farmacocinètiques<sup>1</sup>:

L'absorció és pràcticament completa i independent de la ingesta d'aliments. La mitjana de temps per assolir la concentració màxima (Tmax mitjana <A[mitjana|mitja]>) és de 4 hores, després de dosis múltiples.

ESC es metabolitza al fetge en S-desmetilcitalopram i S-didesmetilcitalopram, que són farmacològicament actius, encara que menys potents que el fàrmac original. El principal isoenzim que intervé en el metabolisme de l'ESC és el CYP2C19, encara que és possible que els CYP3A4 i CYP2D6 també contribueixin a la seva metabolització.

La semivida d'eliminació (t<sub>1/2</sub>) és de 30 hores. La major part de la dosi s'excreta en forma de metabòlits per orina.

La farmacocinètica és lineal i dosi-dependent. S'assoleixen concentracions plasmàtiques en equilibri estable en una setmana.

El fàrmac s'elimina més lentament en persones grans. L'exposició sistèmica (àrea sota la corba, [AUC]) és aproximadament un 50 % més elevada en persones grans que en voluntaris sans joves.

En pacients amb funció hepàtica o renal reduïda, la semivida del fàrmac és més llarga. S'ha observat que els metabolitzadors lents respecte del CYP2C19 presenten el doble de concentració plasmàtica d'ESC que els metabolitzadors ràpids.

#### 4. Posologia i forma d'administració<sup>1</sup> :

En el TAG:

Dosi inicial de 10 mg/dia que, segons la resposta del pacient, pot incrementar-se fins a un màxim de 20 mg/dia.

#### 5. Dades d'eficàcia de la nova indicació:

*Trastorn d'ansietat generalitzada:*

L'eficàcia d'ESC davant placebo en el TAG ha estat demostrada en tres estudis aleatoritzats, doble cec i de curta durada (8 setmanes), els resultats del qual han estat publicats en un únic estudi.<sup>2</sup> S'hi mostren les dades de 856 pacients amb TAG (427 placebo i 429 ESC) inclosos en els diferents assaigs clínics. La variable principal d'eficàcia per als tres estudis va ser el canvi en la puntuació global en l'escala *Hamilton Anxiety Scale* (HAMA) en la vuitena setmana respecte de la situació basal. La dosi d'ESC utilitzada va ser de 10 mg/dia durant 4 setmanes, i posteriorment es van permetre augments de fins a 20 mg/dia. Els resultats mostren una disminució en la puntuació global de l'escala de  $-10,1 \pm 0,3$  per a ESC i de  $-7,6 \pm 0,3$  per a placebo ( $p < 0,001$ ).

S'han considerat a més dos assaigs clínics amb ansietat generalitzada on es compara ESC amb paroxetina (PAR).

En el primer assaig, Bielski<sup>3</sup> fa un estudi aleatoritzat, doble cec i de 24 setmanes de durada, en 121 pacients amb dosis flexibles d'ESC (10 mg/dia durant 4 setmanes, i posteriorment amb augments de fins a 20 mg/dia) i PAR (20 mg/dia durant 2 setmanes, i posteriorment amb augments de 10 mg/dia cada 14 dies fins a un màxim de 50 mg/dia). L'estudi continuava 2 setmanes baixant la dosi d'ambdós fàrmacs diàriament fins a 10 mg/dia. La variable principal d'eficàcia va ser el canvi en la puntuació global en l'escala HAMA des del basal a la setmana 24. No s'hi van observar diferències significatives quant a eficàcia: els canvis en l'escala HAMA van anar de  $-15,3 \pm 0,8$  en el grup ESC i de  $-13,3 \pm 1,0$  en el grup PAR. Les dosis mitjanes d'ESC van ser de 14,4 mg/dia i les de PAR, de 29,9 mg/dia. El nombre de pacients que va abandonar el tractament per aparició d'efectes adversos va ser significativament superior en el grup PAR (PAR: 22,6 %; ESC: 6,6 %).

L'estudi de Baldwin<sup>4</sup> és un estudi aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo a dosis fixes en 674 pacients, que va comparar ESC 5 mg/dia, 10 mg/dia i 20 mg/dia i PAR 20 mg/dia com a comparador actiu durant 12 setmanes. La variable principal d'eficàcia va ser el canvi en la puntuació global en l'escala HAMA des del basal a la setmana 12. Només es va detectar eficàcia comparat amb placebo per a les dosis d'ESC de 10 mg i 20 mg. ESC 10 mg es va mostrar més eficaç que PAR 20 mg. La dosi de 5 mg d'ESC i 20 mg de PAR no van mostrar diferències davant placebo. Els resultats d'aquest estudi s'han de valorar amb precaució ja que PAR, que era el control actiu, no va demostrar més eficàcia que placebo. No es van detectar diferències en el nombre de pacients que van experimentar algun efecte advers.

No s'han localitzat estudis en els quals el comparador fos una benzodiazepina.

#### 6. Dades de seguretat:

##### • Reaccions adverses

El percentatge i el perfil de reaccions adverses en els estudis recentment publicats<sup>2,3,4</sup> són similars per a ESC i el fàrmac comparador. En l'estudi de Bielski,<sup>3</sup> el nombre de pacients que va abandonar el tractament per aparició d'efectes adversos va ser superior, encara que cal tenir en compte que les dosis de PAR utilitzades van ser altes.

Els efectes secundaris més habituals són, per ordre de freqüència:<sup>5</sup>

- Molt freqüents (> 10 %), nàusees.
- Freqüents (5 % - 10 %), trastorn 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

**• Contraindicacions i precaucions**

Hipersensibilitat a ESC o algun dels excipients.

Tractament concomitant amb inhibidors no selectius, inhibidors irreversibles de la monoaminaoxidasa (IMAO).

**• Interaccions amb aliments i medicaments<sup>1,5</sup>**

Risc de síndrome serotoninèrgica:

- inhibidors de la monoaminaoxidasa (IMAO): selegilina, moclobemida
- sumatriptan o altres triptans
- tramadol
- citalopram i altres ISRS
- antidepressius tricíclics
- neurolèptics (fenotiazines, tioxantens i butirofenones)
- mefloquina
- bupropió

Alcohol, ús concomitant no recomanable.

Anticoagulants orals.

Cimetidina.

Inhibidors del CYP2C19. Poden augmentar les concentracions plasmàtiques d'ESC (p. ex. omeprazole, esomeprazole, fluvoxamina, lansoprazole, ticlopidina).

Liti, triptòfans: potencial interacció farmacològica quan s'usen amb ISRS.

En l'administració conjunta amb medicaments metabolitzats, principalment per l'enzim CYP2D6 i que tinguin un marge terapèutic estret, p. ex. flecaïnida, propafenona i metoprolol (quan s'utilitza en la insuficiència cardíaca), o amb alguns medicaments que actuen sobre el SNC, p. ex. antidepressius (desipramina, clomipramina i nortriptilina) o antipsicòtics (risperidona, tioridazina i haloperidol) pot ser necessari un ajustament de la dosi.

Herba de Sant Joan (*Hypericum perforatum*): l'administració concomitant d'ISRS i remeis herbals que contenen herba de Sant Joan pot augmentar la incidència de reaccions adverses.

**• Utilització en grups especials<sup>1,5</sup>**

- Embaràs: no s'hauria d'administrar ESC a dones embarassades, tret que sigui estrictament necessari i només sota una acurada avaluació del risc/benefici.
- Lactància: el fàrmac pot ser excretat a la llet humana. No es recomana la lactància durant el tractament amb ESC.
- Nens i adolescents (< 18 anys): no es recomana l'administració d'ESC perquè la seva seguretat i eficàcia no han estat investigades en aquesta població.
- Ancians (> 65 anys): es pot considerar l'inici del tractament amb la meitat de la dosi recomanada.
- Insuficiència renal: no és necessari l'ajustament de 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·lilitre/min).
- Insuficiència hepàtica: en insuficiència hepàtica lleu o moderada, es recomana una dosi inicial de 5 mg diaris durant les 2 primeres setmanes de tractament. Segons la resposta individual, es pot augmentar la dosi fins a 10 mg (dosi màxima recomanada).

## RESUMEN DEL ANÁLISIS COMPARATIVO

(Principis Actius de Referència: Benzodiazepines i Paroxetina)

### 1. Eficàcia

Els resultats dels dos estudis publicats són discordants: en un dels estudis, escitalopram no es va mostrar superior a paroxetina en el TAG i, en l'altre, una de les dosis d'escitalopram (10 mg) sí que va ser superior a paroxetina (20 mg). Tanmateix, cal tenir en compte que el fàrmac control actiu (paroxetina) no va poder mostrar diferències davant placebo, per la qual cosa la validesa d'aquest estudi és limitada.

**Conclusió:** EFICÀCIA similar.

### 2. Seguretat

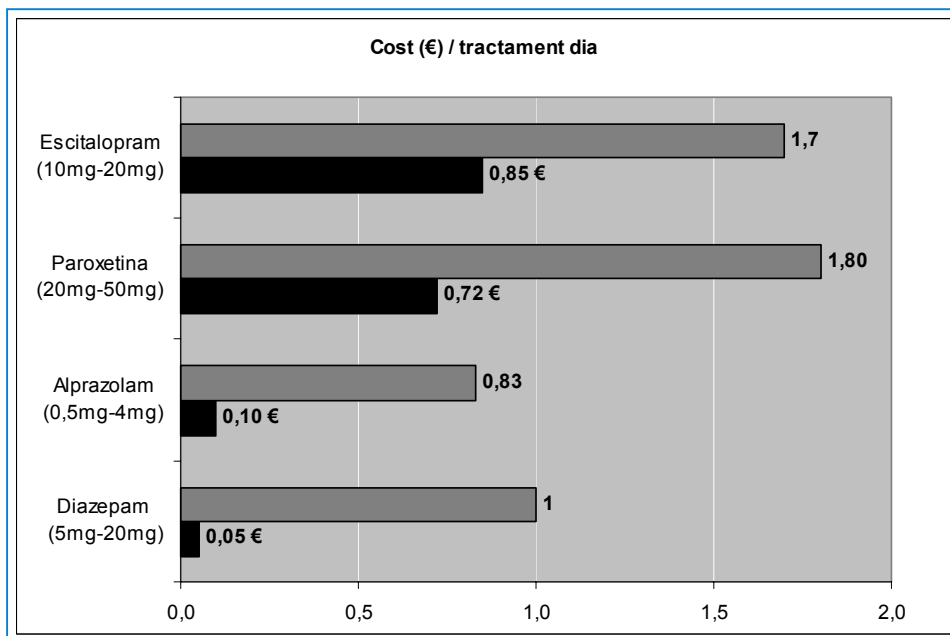
**Conclusió:** SEGURETAT similar.

### 3. Pauta

**Conclusió:** PAUTA similar.

### 4. Cost

**Conclusió:** COST similar.



## 5. Lloc en la Terapèutica.

Per al tractament del TAG es disposa de diverses opcions terapèutiques, farmacològiques i no farmacològiques. Alguns tractaments no farmacològics com la teràpia cognitivo conductual, la teràpia de resolució de conflictes i mesures d'autoajuda han demostrat eficàcia.<sup>6</sup> Dins de les opcions farmacològiques, es disposa fonamentalment de dos grups de fàrmacs amb evidència d'eficàcia i més experiència d'ús: les benzodiazepines i els antidepressius.

Segons la Guia NICE<sup>6</sup> del TAG, si es requereix tractament immediat, una opció poden ser les benzodiazepines (a la dosi efectiva més baixa i durant el menor temps possible -no pas més de 2-4 setmanes-). Si, malgrat el tractament instaurat, els símptomes persisteixen, es recomana iniciar el tractament amb antidepressius. Els antidepressius poden ser també una primera opció terapèutica. S'ha demostrat que el tractament prolongat amb antidepressius és útil en la prevenció de recaigudes, per la qual cosa es recomana una durada mínima de 6 mesos després d'aconseguir la dosi eficaç.

No s'han trobat estudis que valorin l'eficàcia d'escitalopram amb benzodiazepines en el TAG.

## 6. Dictamen

**Qualificació\*:** No suposa un avenç terapèutic en el tractament de l'ansietat generalitzada

Aquesta avaluació ha estat revisada per la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) i per l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerques Mèdiques (AATRM).

Per a la seva realització se ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixta d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) de Andalusia, País Basc, Institut Català de la Salut, Aragó i Navarra.

## 7. Bibliografia

1. Fitxa tècnica Cipralex<sup>®</sup>. Laboratori Lundbeck España, S.A.
2. Goodman W, Bose A, Wang Q Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. J Affect Disord. 2005; 87(2-3): 161-7.
3. Bielski, RJ, Bose A, Chang CH. A double blind comparison of escitalopram and paroxetina in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. Ann Clin Psychiatry. 2005; 17(2): 65-9.
4. Baldwin DS, Trap AK, Maelum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder. Br J Psychiatry 2006; 189: 264-72.
5. Informe estàndard escitalopram. CANM Gener 2006.
6. National Institute for Clinical Excellence. Anxiety: management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. London, 2004. Disponible a: [www.nice.org.uk/CG022NICEguideline](http://www.nice.org.uk/CG022NICEguideline)

## ASSAIGS CLÍNICS EN TRASTORN D'ANSIETAT GENERALITZADA

Referència (autor, publicació)	Tipus reestudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Escala Jadad
Goodman et al. J Affect Disord. 2005; 87(2-3): 161-7. (Ref. 2)	Pool de 3 ACA, Durada: 8 setmanes.  Objectiu: Avaluat l'eficàcia i la seguretat d'ESC en el TAG	N = 856 pacients (419 placebo, 421 ESC) Criteris d'inclusió: TAG segons DSM IV. HAMA > 18, amb un mínim de 2 als ítems de tensió i ansietat.  S'exclou trastorn per depressió (HAMD < 17), o altre diagnòstic mental principal o l'ús de medicació psicoactiva previ a l'estudi.	ESC: 10 mg/dia durant 4 setmanes, es permeten increments de fins a 20 mg PLB.	<u>Eficàcia:</u> Variable principal: canvi en l'escala HAMA. Variables secundàries: CGI-S, CGI-I, HAMA ansietat psicològica, HAMA ansietat somàtica, % pacients que responen (disminució 50 % puntuació inicial), remissions (puntuació final HAMA < 7). <u>Seguretat:</u> Examen físic, dades laboratori, ECG, monitorització de signes vitals EA	Anàlisi per intenció de tractar modificat (LOCF) HAMA: ESC -10,1 vs. -7,6 PLB (p < 0,001) Responedors: ESC 47,5 % vs. PLB 28,6 % (p < 0,001) Remissions: ESC 26,4 % vs. PLB 14,1 % (p < 0,001)  SEGURETAT Abandonaments per EA: ESC: 8 % Placebo: 4 %		Puntuació = 3 Aleatorització: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 0 Cec apropiat: 0

<p>Bielski et al. Ann Clin Psychiatry. 2005; 17(2): 65-9. (Ref. 3)</p>	<p>ACA. Dosis variables. Durada: 24 setmanes més 2 de retirada.  Objectiu: Comparar l'eficàcia i seguretat d'ESC i PAR en el TAG.</p>	<p>N = 123 pacients (61 ESC i 62 PAR).  Criteris d'inclusió: TAG segons DSM-IV. HAMA ≥ 18 HAMD ≤ 17</p>	<p>Escitalopram 10-20 mg vs. paroxetina 20- 50 mg</p>	<p><u>Eficàcia:</u> Variable principal: canvi en l'escala HAMA. Variables secundàries: CGI- S, CGI-I, HAMA ansietat psicològica, HAMA ansietat somàtica, QOL, % pacients que responen (disminució 50 % puntuació inicial), remissions (puntuació final HAMA &lt; 7). <u>Seguretat:</u> Monitorització de signes vitals EA.</p>	<p>Anàlisi per intenció de tractar modificat (LOCF)  HAMA: ESC -15,3 ± 0,8 vs. PAR -13,3± 1,0 (NS) Responedors: ESC 78,3 % vs. PAR 62,3 % (NS) Abandonaments per EA: ESC 6,6 % vs. PAR 22,6 %, p = 0,02 Incidència total d'EA: ESC 77,0 % PAR 88,7 %</p>	<p>Dosi mitjana ESC: 14,4 mg/d, PAR 29,9 mg/d</p>	<p>Puntuació = 4 Aleatorització: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 0 Cec apropiado: 1</p>
--	---	---	---	--	--	---	---

<p>Baldwin et al. Br J Psychiatry. 2006; 189: 264-72. (Ref. 4)</p>	<p>ACA, doble cec, amb comparador actiu i placebo. Dosis fixes. Durada: 12 setmanes més 2 de retirada. Objectiu: Avaluar l'eficàcia de diferents dosis d'ESC en el TAG.</p>	<p>N = 682 pacients. Criteris inclusió: TAG segons DSM-IV-TR. HAMA <math>\geq</math> 20 HAMA ítem 1 i 2 &gt; 2 MADRS &lt; 16 Grups: PLC: 139 pacients, ESC -5 mg: 134 ESC -10 mg: 136 ESC -20 mg: 133 PAR:</p>	<p>ESC: 5 mg ESC: 10 mg ESC: 20 mg PAR: 20 mg PLB</p>	<p><u>Eficàcia:</u> Variable principal: Canvi en l'escala HAMA. Variables secundàries: CGI-S, CGI-I % pacients que responen (disminució 50 % puntuació inicial i CGI-I = 1 o 2), remissions (puntuació final HAMA <math>\leq</math> 7). Canvis en l'escala HAD <u>Seguretat:</u> Incidència EA</p>	<p>Anàlisi estadística per ITT modificat (LOCF) Canvis HAMA a les 12 setmanes: PLB: -14,2 ESC -5: -15,5 (NS) ESC -10: -16,8; p= 0,006 ESC -20: -16,4; p = 0,02 PAR: -14,7 (NS) Remissió: superioritat per a totes les dosis d'ESC vs. PLB i ESC 10 mg vs. PAR 20 mg (48 % vs. 33 %, p &lt; 0,005). Abandonaments per EA Placebo: 2,9 % ESC 5 mg: 5,2 % ESC 10 mg: 5,9 % ESC 20 mg: 10,5 % (p &lt; 0,05 vs. placebo ) PAR 20 m: 9,4 % (p &lt; 0,05 vs. placebo)</p>	<p>Taxa de resposta amb placebo 60 %</p>	<p>Puntuació = 5 Aleatorització: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cec apropiat: 1</p>
--	---	--	---	--	--	--	--

## Abreviatures

EA: Esdeveniments adversos  
CGI-S: Clinical Global Impression Severity  
CIT: Citalopram  
DESS: *Discontinuation Emergent Signs and Symptoms*  
ACA: Assaig clínic aleatoritzat  
ECG: Electrocardiograma  
ESC: Escitalopram  
Escala HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale  
HAMA: Hamilton Rating Scale for Anxiety  
HAMD: Hamilton Rating Scale for Depression (17 o 24 ítems)  
IC: Interval de confiança  
ITT: Anàlisi per intenció de tractar  
MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale  
NS: No estadísticament significatiu  
PAR: Paroxetina  
PLB: Placebo  
QOL: Escala qualitat de vida  
SS: Estadísticament significatiu  
TGA: Trastorn d'ansietat generalitzada