

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LEXAPRO®
oxalato de escitalopram

USO ADULTO

ADMINISTRAÇÃO
VIA ORAL.

APRESENTAÇÕES

LEXAPRO® 10 mg comprimidos é apresentado em cartuchos de cartolina contendo 1 cartela com 7 comprimidos, ou 1 cartela com 14 comprimidos ou 2 cartelas com 14 comprimidos cada; **LEXAPRO® 15 mg comprimidos** é apresentado em cartuchos de cartolina contendo 1 ou 2 cartelas de 14 comprimidos cada; **LEXAPRO® 20 mg comprimidos** é apresentado em cartuchos de cartolina contendo 1 ou 2 cartelas de 14 comprimidos cada.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido do **LEXAPRO®** contém 12,77 mg, 19,16 mg e 25,54 mg de oxalato de escitalopram, equivalente a 10 mg, 15 mg e 20 mg de escitalopram base (substância ativa desse medicamento), respectivamente. Contém também os excipientes: celulose microcristalina, sílica coloidal, talco, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 400 e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O **LEXAPRO®** é indicado para:

- Tratamento e prevenção da recaída ou recorrência da depressão;
- Tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia;
- Tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG);
- Tratamento do transtorno de ansiedade social (fobia social);
- Tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDOS EM ANIMAIS

Em estudos toxicológicos comparativos em ratos, o escitalopram e o citalopram causaram toxicidade cardíaca, inclusive falência cardíaca, após algumas semanas de tratamento, com doses que causavam toxicidade generalizada.

A cardiotoxicidade parece estar mais relacionada aos picos de concentrações plasmáticas do que à exposição sistêmica AUC (área sobre a curva). Os picos de concentrações plasmáticas nos quais ainda não se observavam efeitos, eram aproximadamente 8 vezes maiores do que os clinicamente observados enquanto a AUC, para o escitalopram, estava apenas 3 a 4 vezes maior que a observada durante o uso clínico. Na avaliação do citalopram (mistura racêmica), os valores da AUC para o S-enantiômero (escitalopram) foram 6 a 7 vezes maiores que os valores clinicamente observados. Estes achados estão provavelmente relacionados a uma influência exagerada sobre as aminas biogênicas, isto é, são secundários aos efeitos farmacológicos primários. A experiência clínica com o citalopram, e os dados disponíveis para o escitalopram, não indicam que estes achados tenham correlação clínica.

Foi observado um aumento dos fosfolípidios em alguns tecidos, como os pulmões, testículos e fígado, após o tratamento por períodos mais prolongados com escitalopram e citalopram. O efeito é reversível após o término do tratamento. A acumulação de fosfolípidios (fosfolipidose) em animais tem sido observada e relacionada a muitos medicamentos anfífilicos catiônicos. Não se sabe se este fato possui algum significado clínico relevante para o homem.

Em estudos toxicológicos de desenvolvimento no rato (reprodução), com o citalopram e escitalopram, foram observados efeitos embriotóxicos em exposições AUC excessivas às encontradas no uso clínico, porém não foi observado um aumento na frequência de malformações. Estudos peri e pós-natal apresentaram uma diminuição da sobrevivência durante o período de lactação, em exposições AUC excessivas às exposições observadas clinicamente.

ESTUDOS EM HUMANOS

DEPRESSÃO

Em um estudo de dose fixa, placebo-controlado, duplo-cego, de 8 semanas de duração, o escitalopram apresentou taxas de resposta e de remissão significativamente maiores que o placebo (55,3% contra 41,8%; $p=0,01$ e 47,3% contra 34,9%, respectivamente)¹.

Em outro estudo de dose fixa, duplo-cego, placebo controlado, de 8 semanas, pacientes que foram tratados com escitalopram 10mg/dia (n=118), escitalopram 20mg/dia (n=123), citalopram 40mg/dia (n=125) ou placebo (n=119)². As doses de 10 e 20mg de escitalopram foram significativamente melhores do que o placebo na redução da pontuação na Escala de Depressão de Montgomery Asberg (MADRS) a partir da segunda semana ($p < 0,05$ nas semanas 2 e 4; $p < 0,01$ nas semanas 6 e 8)².

Um resultado semelhante foi obtido usando a Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton (HAM) e nas medidas de melhora e gravidade na Impressão Clínica Global (CGI). Na Impressão Clínica de Melhora (CGI-I), uma superioridade significativa do escitalopram sobre o placebo já foi vista a partir da primeira semana para a dose de 10mg/dia e a partir da segunda semana para a dose de 20mg/dia². Na escala de Hamilton – 24 itens (HAM-D), o escitalopram na dose de 20mg/dia foi significativamente superior ao citalopram na dose de 40mg/dia ao final do estudo. Estes resultados sugerem que o escitalopram está associado a uma melhora precoce dos sintomas depressivos². A taxa de remissão foi significativamente maior para o escitalopram 10mg/dia (40%) e 20mg/dia (41%), do que para o placebo (24%)². A taxa geral de abandono no estudo foi de 24%, sem diferenças significativas entre os grupos que receberam escitalopram 10mg/dia (20%), escitalopram 20mg/dia (25%), citalopram 40mg/d (25%) ou placebo (25%)².

- 1) Wade A et al. 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.
- 2) Burke WJ et al. Fixed-Dose Trial of the Single Isomer SSRI Escitalopram in Depressed Outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(4):331-336.

DEPRESSÃO GRAVE

Na análise unificada de eficácia, o escitalopram produziu efeitos rápidos e duradouros num subgrupo de pacientes com depressão grave (pontuação inicial na MADRS \geq a 30). O escitalopram proporcionou uma redução estatisticamente significativa dos sintomas já a partir da primeira semana de tratamento comparado ao placebo (análise LOCF), e mostrou-se significativamente superior ao placebo ao longo de todo o estudo, exceto na segunda semana, onde apresentou, no entanto, superioridade numérica ($p=0,07$).

- 1) Gorman JM et al. Efficacy Comparison of Escitalopram and Citalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder: Pooled Analysis of Placebo-Controlled Trials. *CNS Spectrums* 2002; 7:40-44.

TRANSTORNO DE PÂNICO COM OU SEM AGORAFOBIA

Um total de 366 pacientes foram randomizados (placebo n=114, citalopram n=112 e escitalopram n=125) em um estudo duplo-cego de 10 semanas¹. No grupo tratado com escitalopram, a diminuição na frequência de ataques de pânico na semana 10, em comparação ao início (aferida pela Escala Modificada de Pânico e Ansiedade Antecipatória de Sheehan), foi significativamente superior ao placebo ($p=0,04$), bem como a diminuição do percentual de horas diárias de ansiedade antecipatória¹. Escitalopram e citalopram reduziram significativamente a gravidade e os sintomas de transtorno de pânico em comparação ao placebo ao final do estudo ($p \geq 0,05$). O índice de descontinuação por efeitos adversos foi de 6,3% para o escitalopram, 8,4% para o citalopram e 7,6% para o placebo.

- 1) 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(11):1322-1327.

DEPRESSÃO - PREVENÇÃO DE RECAÍDAS

Em um estudo de extensão de 36 semanas, multicêntrico, duplo-cego, com doses flexíveis do escitalopram 10-20mg/d (n=181) e placebo (n=93), realizado com pacientes respondedores (MADRS \leq 12) que realizaram estudo prévio de 8 semanas, duplo-cego, o tempo para recaída foi significativamente maior para o grupo escitalopram ($p=0,13$) e o número total de pacientes que recaíram foi significativamente menor para o grupo escitalopram (26% contra 40% do placebo; $p=0,01$). Neste estudo, o escitalopram se mostrou eficaz na prevenção de recaídas e proporcionou melhora continuada no tratamento de manutenção da depressão.

- 1) Rapaport MH et al. Escitalopram Continuation Treatment Prevents Relapse of Depressive Episodes. *J Clin Psychiatry*, 2004. 65(1):44-49.

TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG)

Em um estudo de 8 semanas, multicêntrico, com doses flexíveis, placebocontrolado, comparou-se o escitalopram 10 a 20 mg/dia (n=158) ao placebo (n=157) em pacientes ambulatoriais entre 18 e 80 anos de

idade, que preenchiam os critérios do DSM-IV para TAG e apresentavam pontuação maior ou igual a 18 na escala de Avaliação de Hamilton para Ansiedade (HAM-A). O grupo tratado com o escitalopram demonstrou uma melhora significativamente maior, quando comparado ao placebo, na pontuação total da HAM-A e também na pontuação da subescala de ansiedade psíquica da HAM-A desde a 1ª semana até o final do estudo. Ao final do estudo, as variações na pontuação total da HAM-A foram de -11,3 para o escitalopram e -7,4 para o placebo (LOCF; $p < 0,001$). O índice de resposta para os que completaram o estudo, na semana 8, foi de 68% para o escitalopram e de 41% para o placebo ($p < 0,01$) e de 58% (escitalopram) e 38% (placebo) na avaliação LOCF ($p < 0,01$). O tratamento com o escitalopram foi bem tolerado, com índice de descontinuação por efeitos adversos sem diferença estatística em comparação ao do placebo (8,9% contra 5,1%, respectivamente, $P=0,27$). O escitalopram foi efetivo, seguro e bem tolerado no tratamento de pacientes com TAG.

- 1) Davidson JRT, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depression and Anxiety* 2004, 19:234–240.

TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL (FOBIA SOCIAL)

Em um estudo de estabelecimento de dose, tanto em 12 semanas (curto prazo) como em 24 semanas (longo prazo), o escitalopram mostrou-se eficaz e bem tolerado nas doses de 5, 10 e 20 mg/dia para o tratamento do transtorno de ansiedade social¹. Em um outro estudo, duplo-cego, pacientes com transtorno de ansiedade social foram randomizados para receber placebo (n=177) ou escitalopram na dose de 10 a 20mg/dia (n=181), por 12 semanas. A medida primária de eficácia foi a mudança média desde o início na pontuação total da escala de Liebowitz para Ansiedade Social (LSAS). O estudo mostrou uma superioridade estatística para o tratamento com o escitalopram em comparação ao placebo na pontuação total da LSAS ($P=0,005$). O número de respondedores ao tratamento no grupo escitalopram foi significativamente maior do que no grupo placebo (54% contra 39%; $P < 0,01$). A relevância clínica destes achados foi corroborada pela redução significativa nos componentes relacionados ao trabalho e às questões sociais na escala de Sheehan de Desadaptação e pela boa tolerabilidade ao tratamento com o escitalopram². Escitalopram foi eficaz e bem tolerado no tratamento do transtorno de ansiedade social^{1 2}.

- 1) Lader M, Stender K, Bürger V, Nil R. Efficacy and Tolerability of Escitalopram in 12- and 24-Week Treatment of Social Anxiety Disorder: Randomized, Double-Blind, Placebo - Controlled, Fixed-Dose Study. *Depression and Anxiety* 2004, 19:241-248.
- 2) Kasper S, Stain D, Loft H, Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder. Randomised, placebo controlled flexible dosage study. *British Journal of Psychiatry* 2005, 186: 222-226.

TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO (TOC)

Em curto-prazo¹ (12 semanas), evidenciou-se a separação do escitalopram (20 mg/dia) do placebo na pontuação total e nas subescalas para obsessões e rituais da escala de Yale-Bocks (Y-BOCS) e também na pontuação total da NIMH-OCS. Pela análise de casos observados (LOCF), tanto o escitalopram 10 mg/dia ($p=0,005$) como 20 mg/dia ($p<0,001$) foram efetivos.

A manutenção da resposta a longo-prazo foi demonstrada em um estudo¹ placebocontrolado de 24 semanas de busca de dose eficaz e em um estudo placebocontrolado de prevenção de recaídas² de 24 semanas de duração, que teve uma fase aberta, prévia a de 24 semanas, de 16 semanas de duração.

A longo-prazo, ambos os grupos com 10 mg/dia ($p<0,05$) e 20 mg/dia ($p<0,01$) do escitalopram foram significativamente mais efetivos que o placebo, conforme mensurado pela medida primária de eficácia, a pontuação total na Y-BOCS, bem como pelas medidas secundárias, as subescalas de obsessões e rituais da Y-BOCS e a NIMH-OCS (10 mg/dia ($p<0,01$) e 20 mg/dia ($p<0,001$) do escitalopram).

A manutenção da eficácia e a prevenção das recaídas foram demonstradas para as doses de 10 e 20 mg/dia do escitalopram em pacientes que responderam ao escitalopram em uma primeira fase de tratamento aberto de 16 semanas e que depois entraram em uma fase de 24 semanas de prevenção de recaídas (duplocega, placebo-controlada, randomizada). No estudo de prevenção de recaídas, os grupos em uso do escitalopram 10 mg/dia ($p=0,014$) e 20 mg/dia ($p<0,001$) apresentaram, significativamente, menos recaídas.

Um efeito benéfico significativo na qualidade de vida dos pacientes com TOC foi observado (aferido pela SF-36 e SDS) nos estudos com o escitalopram nesta população.

- 1) Stein DJ, Andersen EW, Tonnoir B, Fineberg N. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(4):701-11.
- 2) Fineberg NA, Tonnoir B, Lemming O, Stein DJ. Escitalopram prevents relapse of obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007; 17(6-7):430-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

MECANISMO DE AÇÃO

O escitalopram é um inibidor seletivo da recaptção de serotonina (5-HT) de afinidade alta pelo sítio de ligação primário do transportador de serotonina. Ele também se liga a um sítio alostérico no transportador de serotonina, com uma afinidade de ligação 1000 vezes menor. A modulação alostérica do transportador de serotonina potencializa a ligação do escitalopram ao sítio primário, o que resulta em uma inibição da recaptção de serotonina mais eficaz.

O escitalopram é isento de afinidade, ou esta é muito baixa, por diversos receptores, o que inclui 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminérgicos D₁ e D₂, α_1 , α_2 -, β -adrenoreceptores, histaminérgico H₁, muscarínicos, colinérgicos, benzodiazepínicos e opióides.

A inibição da recaptção de 5-HT é o único mecanismo de ação que explica os efeitos farmacológicos e clínicos do escitalopram.

O escitalopram é o enantiômero S do racemato (citalopram), ao qual é atribuída a atividade terapêutica. Estudos farmacológicos demonstraram que o R-citalopram não é somente inerte, pois interfere negativamente na potencialização da recaptção de serotonina e, por conseguinte, nas propriedades farmacológicas do enantiômero S.

FARMACOCINÉTICA

ABSORÇÃO

A absorção é quase completa e independente da ingestão de alimentos (T_{max} médio de 4 horas após dosagem múltipla).

DISTRIBUIÇÃO

O volume de distribuição aparente ($V_{d,\beta}/F$) é de cerca de 12 a 26 L/Kg, após administração oral. A ligação às proteínas plasmáticas é menor que 80% para o escitalopram e seus principais metabólitos.

BIOTRANSFORMAÇÃO

O escitalopram é metabolizado no fígado em derivados desmetilados e didesmetilados. Ambos são farmacologicamente ativos. Alternativamente, o nitrogênio pode ser oxidado formando o metabólito N-óxido. Tanto o composto original como os metabólitos são parcialmente excretados como glicoronídeos. Após administração de múltiplas doses, as concentrações médias dos metabólitos desmetilados e didesmetilados geralmente são 28-31% e < 5% da concentração do escitalopram, respectivamente. A biotransformação do escitalopram no metabólito desmetilado é mediada pelo CYP2C19. É possível alguma contribuição das enzimas CYP3A4 e CYP2D6.

ELIMINAÇÃO

A meia-vida de eliminação ($T_{1/2\beta}$) após doses múltiplas é de cerca de 30 horas, e o *clearance* plasmático oral (Cl_{oral}) é de aproximadamente 0,6 l/min. Os principais metabólitos têm uma meia-vida consideravelmente mais longa.

Assume-se que o escitalopram e seus principais metabólitos são eliminados tanto pela via hepática como pela renal, sendo a maior parte da dose excretada como metabólitos na urina.

A farmacocinética é linear. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são alcançados em aproximadamente 1 (uma) semana. As concentrações médias em equilíbrio de 50 nmol/l (variação de 20 a 125 nmol/l) são alcançadas com uma dose diária de 10 mg.

PACIENTES IDOSOS (> 65 ANOS)

O escitalopram aparentemente é eliminado mais lentamente em pacientes idosos, se comparados com pacientes mais jovens. Foi observado um aumento de 50% na exposição sistêmica (AUC) em idosos comparados a pacientes mais jovens (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR).

FUNÇÃO HEPÁTICA REDUZIDA

O escitalopram é eliminado mais lentamente em pacientes com a função hepática reduzida. Em pacientes com alterações da função hepática leve e moderada, a meia-vida do escitalopram foi aproximadamente duas vezes mais longa e as concentrações em equilíbrio foram em média 60% maiores quando comparados a pacientes com função hepática normal. A farmacocinética dos metabólitos não foi estudada nessa população (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR).

FUNÇÃO RENAL REDUZIDA

Observou-se um aumento da meia-vida e aumentos menores na exposição (AUC) em pacientes com função renal reduzida (clearance de creatinina entre 10-53 ml/min). As concentrações plasmáticas dos metabólitos não foram estudadas, porém podem ser elevadas (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR).

POLIMORFISMO

Foi observado que pacientes com problemas na metabolização pela isoenzima CYP2C19 apresentam uma concentração plasmática de escitalopram duas vezes maior quando comparados com pacientes sem problemas. Nenhuma mudança significativa na exposição foi observada em pacientes com problemas na metabolização pela isoenzima CYP2D6 (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR).

4. CONTRA-INDICAÇÕES

O **LEXAPRO**[®] é contra-indicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade ao escitalopram ou a qualquer um de seus componentes (ver COMPOSIÇÃO).

O tratamento concomitante com IMAO (inibidores da monoaminoxidase) e pimozida é contra-indicado (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As seguintes advertências e precauções aplicam-se à classe terapêutica dos ISRSs (Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina).

ACATISIA

O uso de ISRS e IRSN tem sido associado ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por uma inquietude desagradável ou desconfortável e necessidade de se movimentar associada a incapacidade de ficar sentado ou em pé, parado.

Quando ocorre é mais comum nas primeiras semanas de tratamento. Os pacientes que desenvolverem estes sintomas podem piorar dos mesmos com o aumento da dose.

ANSIEDADE PARADOXAL

Alguns pacientes com transtorno do pânico podem apresentar sintomas de ansiedade intensificados no início do tratamento com antidepressivos. Esta reação paradoxal geralmente desaparece dentro de 02 semanas durante o tratamento contínuo. Recomenda-se uma dose inicial baixa para reduzir a probabilidade de um efeito ansiogênico paradoxal (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR).

CONVULSÕES

Descontinuar o medicamento em qualquer paciente que apresente convulsões.

Evitar o uso dos ISRSs em pacientes com epilepsia instável e monitorar os pacientes com epilepsia controlada, sob orientação médica. Descontinuar o uso dos ISRSs caso haja um aumento da frequência de convulsões.

DIABETES

Em pacientes diabéticos, o tratamento com ISRSs poderá alterar o controle glicêmico, possivelmente devido à melhora dos sintomas depressivos. Pode ser necessário um ajuste na dose de insulina e/ou hipoglicemiantes orais em uso.

ELETROCONVULSOTERAPIA (ECT)

A experiência clínica no uso combinado de ISRSs e ECT é limitada, portanto recomenda-se cautela.

ERVA DE SÃO JOÃO

A utilização concomitante de ISRSs e produtos fitoterápicos contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode resultar no aumento da incidência de reações adversas (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

EFEITOS NA CAPACIDADE DE DIRIGIR OU OPERAR MÁQUINAS

O escitalopram não afeta a função intelectual nem o desempenho psicomotor. No entanto, conforme ocorrem com outras drogas psicotrópicas, os pacientes devem ser alertados quanto ao risco de uma interferência na sua capacidade de dirigir automóveis e de operar máquinas.

HEMORRAGIA

Há relatos de sangramentos cutâneos anormais, tais como equimoses e púrpura, com o uso dos ISRSs. Recomenda-se seguir a orientação do médico no caso de pacientes em tratamento com ISRSs concomitantemente com medicamentos conhecidos por afetar a função de plaquetas (p.ex. antipsicóticos).

atípicos e fenotiazinas, a maioria dos antidepressivos tricíclicos, aspirina e medicamentos antiinflamatórios não esteróides (AINEs), e em pacientes com conhecida tendência a sangramentos.

HIPONATREMIA

Hiponatremia, provavelmente relacionada a secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), foi relatada como efeito adverso raro com o uso de ISRS.

Geralmente se resolve com a descontinuação do tratamento. Deve-se ter cautela com pacientes de risco, como idosos, cirróticos ou em uso concomitante de medicamentos que sabidamente podem causar hiponatremia.

MANIA

Utilizar os ISRSs com orientação do médico em pacientes com um histórico de mania/hipomania. Descontinuar os ISRSs em qualquer paciente que entre em fase maníaca.

SINTOMAS DE DESCONTINUAÇÃO

Ao interromper o tratamento com o **LEXAPRO**[®] reduzir gradualmente a dose durante um período de uma ou duas semanas para evitar possíveis sintomas de descontinuação (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR).

SUICÍDIO

A depressão está associada com um aumento dos pensamentos suicidas, atos de auto-flagelação e suicídio (eventos relacionados ao suicídio). Este risco persiste até que ocorra uma remissão significativa da doença. Como não há uma melhora expressiva nas primeiras semanas de tratamento, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados até que uma melhora significativa ocorra. É observado na prática clínica um aumento do risco de suicídio no início do tratamento, quando há uma pequena melhora parcial.

Outras doenças psiquiátricas para as quais o escitalopram é indicado também podem estar associadas a um aumento do risco de suicídio ou eventos a ele relacionados. Estas doenças podem ser co-mórbidas à depressão. As mesmas precauções indicadas nos casos de tratamento dos pacientes com depressão devem ser aplicadas quando são tratados pacientes com outros transtornos psiquiátricos.

Os pacientes com histórias de tentativas de suicídio e/ou com ideação suicida, ambas prévias ao início do tratamento, apresentam um risco maior para tentativas de suicídio e devem ser monitorados cuidadosamente durante o tratamento antidepressivo. O risco de comportamento suicida está aumentado em adultos jovens, abaixo dos 30 anos de idade.

Os pacientes e seus acompanhantes devem ser avisados da necessidade de monitoramento freqüente nesses casos e orientados a procurar ajuda médica imediatamente no caso do surgimento deste tipo de sintoma.

DURANTE O TRATAMENTO, O PACIENTE NÃO DEVE DIRIGIR VEÍCULOS OU OPERAR MÁQUINAS, POIS A SUA HABILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.

USO DURANTE A GRAVIDEZ E A LACTAÇÃO

Não há dados clínicos disponíveis do escitalopram sobre a exposição durante a gravidez.

Nos estudos em animais, observaram-se efeitos embriotóxicos, porém não há ocorrência de aumento na incidência de malformações.

O escitalopram é excretado no leite materno. Mulheres em fase de amamentação não devem ser tratadas com escitalopram. Em situações onde não for possível retirar o medicamento devido à gravidade do quadro clínico materno, substituir o aleitamento materno pelos leites industrializados específicos para recém nascidos.

O uso do **LEXAPRO**[®] durante o terceiro trimestre de gravidez poderá resultar em distúrbios neurológicos e comportamentais no recém nascido.

Se o **LEXAPRO**[®] for usado durante a gravidez, não interromper abruptamente. A descontinuação deverá ser gradual.

As seguintes reações foram observadas nos recém nascidos: irritabilidade, tremor, hipertonia, tônus muscular aumentado, choro constante, dificuldade para mamar e para dormir. Esses efeitos também podem ser indicativos de síndrome serotoninérgica ou retirada abrupta do medicamento durante a gravidez.

Não usar LEXAPRO[®] durante a gravidez, a menos que a necessidade seja clara e seja avaliado cuidadosamente o risco-benefício do uso deste medicamento.

SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA, NÃO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO EM MULHERES GRÁVIDAS. INFORMAR IMEDIATAMENTE SEU MÉDICO OU, CIRURGIÃO-DENTISTA EM CASO DE SUSPEITA DE GRAVIDEZ OU SE INICIAR AMAMENTAÇÃO DURANTE O USO DESTE MEDICAMENTO.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Para o uso em idosos, crianças e outros grupos de risco, ver POSOLOGIA E MODO DE USAR.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS

Não administrar o escitalopram em combinação com IMAOs. Foram registrados casos de reações graves em pacientes em uso de um ISRS combinado a um inibidor da monoaminoxidase (IMAO), como a tranilcipromina, ou a um IMAO reversível (RIMA), como a moclobemida, e em pacientes que descontinuaram recentemente o tratamento com ISRSs e iniciaram o tratamento com IMAO. Em alguns casos os pacientes desenvolveram a síndrome serotoninérgica. (ver REAÇÕES ADVERSAS).

Iniciar o uso do escitalopram 14 dias após a suspensão do tratamento com um IMAO irreversível e pelo menos um dia após a suspensão do tratamento com uma IMAO reversível (RIMA). Iniciar o tratamento com um IMAO ou RIMA no mínimo 7 dias após a suspensão do tratamento com escitalopram.

A administração concomitante com outras drogas de ação serotoninérgica (por ex., tramadol, sumatriptano) pode levar ao aparecimento da síndrome serotoninérgica. Houve relatos de aumento de reações quando foram administrados ISRSs concomitantemente com lítio ou triptofano; como tal, o uso concomitante de ISRSs com essas drogas deve ser feito com orientação do médico.

O uso concomitante de ISRS e produtos fitoterápicos que contenham a Erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode resultar num aumento da incidência de reações adversas (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Acredita-se que os ISRS possam estar associados em alguns casos a uma tendência hemorrágica secundária à inibição da recaptção de serotonina nos trombócitos. Foram notificadas hemorragias cutâneas anormais, tais como equimoses ou púrpura, com o uso de ISRS.

Pacientes em tratamento com ISRS, particularmente nos casos de uso concomitante com drogas conhecidas por afetar a função plaquetária (por ex., antipsicóticos atípicos e fenotiazidas, a maioria dos antidepressivos tricíclicos, aspirina e drogas anti-inflamatórias não esteróides (AINE), e pacientes com tendências hemorrágicas conhecidas, podem apresentar alterações de coagulação (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

PIMOZIDA

A co-administração de uma dose única de 2 mg da pimozida em pacientes tratados com o citalopram racêmico na dose de 40 mg/dia por 11 dias causou um aumento da AUC e da C_{max} da pimozida, apesar destes aumentos não terem sido consistentes durante todo o período do estudo. A co-administração da pimozida ao citalopram resultou em um aumento médio de 10 mseg do intervalo Q_{tc}. Como esta interação foi notada com a co-administração de uma dose baixa de pimozida, recomendamos a contra-indicação do uso associado da pimozida ao escitalopram.

INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS

Efeito de medicamentos na farmacocinética do escitalopram. O metabolismo do escitalopram é mediado principalmente pela enzima CYP2C19. A enzima CYP3A4 e a CYP2D6 também contribuem, embora em menor escala. A metabolização do principal metabólito do escitalopram, o S-desmetilescitalopram (S-DCT) parece ser parcialmente catalisada pela enzima CYP2D6. A administração concomitante do escitalopram com o omeprazol (inibidor da CYP2C19) resulta em um aumento das concentrações plasmáticas de escitalopram de aproximadamente 50%.

A administração concomitante de escitalopram com a cimetidina (inibidor de enzimas de potência moderada) resultou em um aumento das concentrações plasmáticas de escitalopram de aproximadamente 70%. A administração concomitante de escitalopram com inibidores da CYP2C19 (fluoxetina, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) resulta também em aumento da concentração plasmática de escitalopram. Nesses casos, poderá ser necessária a redução da dose do escitalopram. Efeito do escitalopram na farmacocinética de outros medicamentos

O escitalopram é um inibidor moderado da enzima CYP2D6. Quando coadministrada com medicamentos cuja metabolização seja catalisada por esta enzima, como por exemplo, antiarrítmicos, neurolépticos, etc., pode ser necessário o ajuste da dose. A administração concomitante com a desipramina (um substrato da CYP2D6) resultou em um aumento dobrado dos níveis plasmáticos de desipramina. A co-administração de escitalopram com metoprolol (um substrato da CYP2D6) resultou em um aumento dobrado dos níveis plasmáticos de metoprolol. A relevância clínica desta interação não é conhecida, mas recomenda-se cautela até que experiências clínicas adicionais estejam disponíveis.

Estudos *in vitro* demonstraram que o escitalopram poderá também causar uma leve inibição da CYP2C19.

Estudos de interação farmacocinética com o citalopram racêmico não demonstraram quaisquer interações clinicamente importantes na farmacocinética da carbamazepina (substrato CYP3A4), triazolam (substrato da CYP3A4), teofilina (substrato da CYP1A2), varfarina (substrato da CYP2C9), levomepromazina, lítio e digoxina. No entanto, poderá existir o risco de uma interação farmacodinâmica com a carbamazepina, varfarina e lítio.

INTERAÇÃO DO ESCITALOPRAM COM O ÁLCOOL

Nenhuma interação farmacodinâmica ou farmacocinética é esperada entre o escitalopram e o álcool. Entretanto, assim como os outros medicamentos que agem no Sistema Nervoso Central, a combinação com álcool não é recomendada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Guardar o **LEXAPRO**[®] em local fresco, com temperatura máxima de 30°C.

Proteger a embalagem da umidade e do calor.

O prazo de validade do **LEXAPRO**[®] é de 36 meses e encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilizar o produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

ASPECTO FÍSICO DO LEXAPRO[®]

LEXAPRO[®] comprimidos 10 mg: oval, branco, revestido, sulcado e com gravação de um “E” e um “L” simetricamente ao sulco.

LEXAPRO[®] comprimido 15 mg: oval, branco, revestido, sulcado e com gravação de um "E" e um "M" simetricamente ao sulco.

LEXAPRO[®] comprimidos 20 mg: oval, branco, revestido, sulcado e com gravação de um “E” e um “N” simetricamente ao sulco.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

LEXAPRO[®] não tem cheiro ou gosto.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

INSTRUÇÕES DE USO

Os comprimidos do **LEXAPRO**[®] são administrados por via oral, uma única vez ao dia. Os comprimidos do **LEXAPRO**[®] podem ser tomados em qualquer momento do dia, com ou sem alimentos. Engolir os comprimidos com água, sem mastigá-los.

POSOLOGIA

TRATAMENTO DA DEPRESSÃO E PREVENÇÃO DE RECAÍDAS

A dose usual é de 10 mg por dia. Dependendo da resposta individual do paciente, aumentar a dose até um máximo de 20 mg por dia.

Geralmente são necessárias 02 a 04 semanas para se obter uma resposta antidepressiva. O tratamento de episódios de depressão exige, além da fase inicial, onde objetiva-se a melhora sintomatológica, um tratamento de manutenção. Após o desaparecimento dos sintomas durante o tratamento inicial, é necessário o estabelecimento de um período de manutenção com duração de vários meses para a consolidação da resposta.

TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO PÂNICO COM OU SEM AGORAFOBIA

Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg na primeira semana de tratamento, antes de se aumentar a dose para 10 mg por dia, para evitar a ansiedade paradoxal que pode ocorrer nesses casos. Aumentar a dose até um máximo de 20 mg por dia, dependendo da resposta individual do paciente. A eficácia máxima é atingida após aproximadamente 03 meses. O tratamento é de longa duração.

TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG)

A dose inicial usual é de 10mg/dia. Pode ser aumentada para um máximo de 20 mg/dia, após, no mínimo, 01 semana do início do tratamento.

Recomenda-se um tratamento pelo período de 03 meses para a consolidação da resposta. O tratamento de respondedores por um período de 06 meses pode ser utilizado para a prevenção de recaídas e deverá ser considerado como uma opção para alguns pacientes; os benefícios do tratamento com o **LEXAPRO**[®] devem ser reavaliados periodicamente.

TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL (FOBIA SOCIAL)

A dose usual é de 10 mg/dia. Dependendo da resposta individual, decrescer a dose para 5 mg/dia ou aumentar até um máximo de 20 mg/dia. Para o alívio dos sintomas são necessárias de 02 a 04 semanas de tratamento, geralmente.

Recomenda-se tratar por um período de 03 meses para a consolidação da resposta.

Um tratamento de longo-prazo para os respondedores deve ser considerado para a prevenção de recaída.

TRATAMENTO DO TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO (TOC)

A dose usual é de 10 mg/dia. Dependendo da resposta individual, decrescer a dose para 5 mg/dia ou aumentar até um máximo de 20 mg/dia.

O TOC é uma doença crônica e os pacientes devem ser tratados por um período mínimo que assegure a ausência de sintomas. A duração do tratamento deverá ser avaliada individualmente e poderá ser de diversos meses ou mais.

PACIENTES IDOSOS (> 65 ANOS DE IDADE)

Considerar um tratamento inicial com metade da dose normalmente recomendada e uma dose máxima mais baixa (ver FARMACOCINÉTICA).

CRIANÇAS E ADOLESCENTES (<18 ANOS)

Não usar o **LEXAPRO**[®] para tratar crianças ou adolescentes menores de 18 anos, ao menos que a necessidade clínica seja clara e o paciente seja cuidadosamente monitorado pelo médico quanto ao aparecimento de sintomas suicidas. Em estudos clínicos realizados com crianças e adolescentes tratados com antidepressivos, comparados com o placebo, foi observado aumento da hostilidade e do comportamento suicida (tentativas de suicídio e pensamentos suicidas).

FUNÇÃO RENAL REDUZIDA

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com disfunção renal leve ou moderada. Não existem dados em pacientes com a função renal gravemente reduzida (clearance de creatinina < 30 ml/min.), recomenda-se cautela nesses casos (ver FARMACOCINÉTICA).

FUNÇÃO HEPÁTICA REDUZIDA

Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg/dia durante as 02 primeiras semanas do tratamento. Dependendo da resposta individual de cada paciente, aumentar para 10 mg/dia (ver FARMACOCINÉTICA).

PACIENTES COM PROBLEMAS NA METABOLIZAÇÃO PELA CYP2C19

Para os pacientes com problemas conhecidos de metabolização pela enzima CYP2C19, recomenda-se uma dose inicial de 5 mg/dia durante as primeiras 02 semanas de tratamento. Dependendo da resposta individual de cada paciente, aumentar a dose para 10 mg/dia (ver FARMACOCINÉTICA).

DURAÇÃO DO TRATAMENTO

A duração do tratamento varia de indivíduo para indivíduo, mas geralmente tem duração mínima de aproximadamente 06 meses. Pode ser necessário um tratamento mais prolongado. A doença latente pode persistir por um longo período de tempo. Se o tratamento for interrompido precocemente os sintomas podem voltar.

DESCONTINUAÇÃO

Ao interromper o tratamento com o **LEXAPRO**[®], reduzir gradualmente a dose durante um período de 01 ou 02 semanas, para evitar possíveis sintomas de descontinuação (ver ADVERTÊNCIAS).

ESQUECIMENTO DA DOSE

A meia-vida do **LEXAPRO**[®] é de aproximadamente 30 horas, fato que, associado à obtenção da concentração de estado de equilíbrio após o período de 05 meias vidas, permite que o esquecimento da ingestão da dose diária possa ser contornado com a simples supressão daquela dose, retomando no dia seguinte a prescrição usual.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são mais freqüentes durante a primeira ou segunda semana de tratamento e, geralmente, diminuem de intensidade e freqüência com a continuação do tratamento.

As reações adversas sabidamente relacionadas aos ISRS e que foram reportadas para o escitalopram tanto nos estudos clínicos placebo-controlados quanto nos como relatos de eventos espontâneos após a comercialização do medicamento, estão listadas a seguir, por classes de sistemas orgânicos e freqüência.

As freqüências foram retiradas dos estudos clínicos; não são corrigidas pelo placebo. As freqüências foram definidas como: muito comum (>1/10), comum (>1/100 a <1/10), incomum (>1/1000 e <1/100), raro (>1/10000 e <1/1000), muito raro (<1/10000), desconhecido (não pode ser estimado com os dados atuais).

	Muito comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 e ≤1/10)	Incomum (≥1/1000 e ≤1/100)	Raro (≥1/10000 e ≤1/1000)	Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios sanguíneos e linfáticos					Trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico				Reação anafilática	
Distúrbios endócrinos					Secreção inadequada do hormônio antidiurético
Distúrbios de Metabolismo e Nutrição		Diminuição do apetite, aumento do apetite			Hiponatremia
Distúrbios Psiquiátricos		Ansiedade, inquietude, sonhos anormais. Diminuição da libido em homens e mulheres; anorgasmia feminina.	Bruxismo, agitação, irritabilidade, ataques de pânico, estado confusional	Agressividade, depersonalização, alucinações, eventos relacionados a ideação suicida (ver Advertências)	Mania
Distúrbios do sistema nervoso		Insônia, sonolência, tonturas, parestesias, tremores	Alterações do paladar e no sono, síncope	Síndrome serotoninérgica	Discinesia, desordens do movimento, convulsões
Distúrbios de visão			Midríase, distúrbios visuais		
Distúrbios de audição			Tinitus		
Distúrbios Cardíacos			Taquicardia	Bradicardia	
Distúrbios vasculares					Hipotensão ortostática
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos		Sinusite, bocejo	Epistaxe		
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Diarréia, constipação, vômitos, boca seca	Hemorragia gastrointestinal (inclui hemorragia retal)		
Distúrbios hepatobiliares					Hepatite
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Aumento da sudorese	Urticária, alopecia, eritema (rash), prurido		Equimoses, angioedemas
Distúrbios ósseos,					

músculo-esqueléticos e de tecidos conectivos		Artralgias, mialgias			
Distúrbios renais e urinários					Retenção urinária
Distúrbios do sistema reprodutor e mama		Distúrbios da ejaculação e impotência masculina	Mulheres: metrorragia, menorragia		Priapismo, Galactorréia em homens
Distúrbios gerais e problemas no local de administração		Fatiga, pirexia	Edema		
Investigações		Ganho de peso	Perda de peso		Alterações nos testes de função hepática

As seguintes reações adversas a medicamentos também foram reportadas para a classe terapêutica dos ISRS: inquietude psicomotora/acatisia (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES) e anorexia.

Casos de prolongamento do intervalo QT foram reportados no período após a comercialização do produto, predominantemente em pacientes com doença cardíaca pré-existente. Não foram estabelecidas relações causais.

Sintomas de descontinuação foram observados quando da interrupção do tratamento. É comum que a descontinuação dos ISRS/IRSN (particularmente quando abrupta) cause sintomas de descontinuação. Tonturas, alterações da sensopercepção (inclui parestesias e sensação de choques elétricos), alterações do sono (inclui insônia e sonhos vívidos), agitação ou ansiedade, náusea e/ou vômitos, tremores, confusão, sudorese profusa, cefaléia, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e alterações visuais são as reações mais comumente reportadas.

Geralmente, esses eventos são de intensidade leve a moderada e auto-limitados, porém em alguns pacientes podem ser graves e/ou prolongados. Quando o tratamento com o escitalopram não for mais necessário, recomenda-se fazer uma descontinuação gradual, com diminuição progressiva da dose (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Toxicidade

Foram tomadas doses de 190 mg de escitalopram; sintomas graves não foram notificados.

Sintomas

Sintomas de superdose com o composto racêmico citalopram (>600 mg): tontura, tremores, agitação, sonolência, inconsciência, convulsões, taquicardias, alterações no ECG com alterações ST-T, alargamento do complexo QRS, intervalo QT prolongado, arritmias, depressão respiratória, vômitos, rabdomiólise, acidose metabólica, hipocalemia. Acredita-se que superdose com o escitalopram resulte em sintomas semelhantes.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Não existe um antídoto específico. Estabelecer e manter a viabilidade das vias aéreas, assegurando uma adequada oxigenação e ventilação. Realizar uma lavagem gástrica após a ingestão oral, assim que possível. Recomenda-se a monitorar os sinais cardíacos e vitais, em conjunto com medidas de suporte sintomático gerais.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0475.0044.004-4

1.0475.0044.005-2
1.0475.0044.006-0
1.0475.0044.009-5
1.0475.0044.010-9
1.0475.0044.012-5
1.0475.0044.007-9

Farm. Resp.: Michele Medeiros Rocha – CRF-RJ 9597

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Fabricado e embalado por H. Lundbeck A/S – Copenhague – Dinamarca
Importado e Distribuído por Lundbeck Brasil Ltda.
Rua Maxwell, 116 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 04.522.600/0002-51
Central de Atendimento: 0800-282-4445



Adequação à RDC 47/09
Notificado em 13-Ago-2010