



ESCITALOPRAM (DOE)

1. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Principio activo (DCI)

Escitalopram

Nombre comercial (laboratorio)

CIPRALEX® (Lundbeck España S.A.)

ENTACT® (Lundbeck España S.A.)

ESERTIA® (Prodes, S.L.)

Grupo terapéutico (ATC)

N06AB10. Psicoaléptico. Antidepresivos. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Presentaciones

Comprimidos 5, 10, 15, 20 mg (envase clínico 10 mg, 100 comprimidos); Gotas orales 10 mg/ml

Situación en el Servicio Murciano de Salud

No incluido en ninguna de las Guías Farmacoterapéuticas de Área de la Región de Murcia.

Condiciones de dispensación

Con receta médica. Aportación reducida

Fecha de comercialización

Mayo 2004

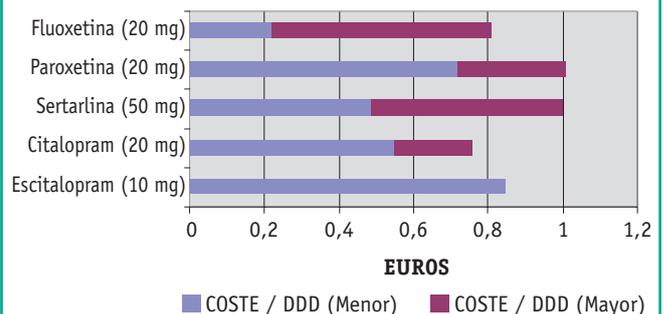


SIN INNOVACIÓN: No implica ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

NO APORTA NADA NUEVO: Continuar utilizando el tratamiento de elección (fluoxetina, paroxetina, sertralina o citalopram) por su similitud en términos de eficacia, seguridad y pauta.

- ♠ Sin Innovación
- ♠♠ Innovación Moderada.
- ♠♠♠ Innovación Importante.

(Coste tratamiento/día) - COSTE / DDD (€)



Por variabilidad de precio entre el medicamento de menor coste y el de mayor coste, existen EFG

Es de gran importancia que se notifique al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Las Evaluaciones Farmacoterapéuticas, editadas por el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud.

Comité de Redacción: M^a José Peñalver Jara, M^a de los Ángeles Brage Tuñón, Oscar Aguirre Martínez, Francisca Tornel Miñarro, Rebeca Gómez Torres, Pilar Jiménez de Zadava, Isabel Lorente Salinas y Casimiro Jiménez Guillén.

2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

2.1. Indicaciones clínicas autorizadas en España¹

- Episodios depresivos mayores.
- Trastorno de angustia con o sin agorafobia.
- Trastorno de ansiedad social (fobia social).
- Trastorno de ansiedad generalizada. (Enero 2006).

2.2. Mecanismo de acción

Escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (5-HT). Es el enantiomero S, terapéuticamente activo, de RS-citalopram.

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

2.3. Posología. Dosis usual y duración de tratamiento

Se administra en dosis única diaria vía oral. No se ha demostrado la seguridad de dosis diarias superiores a 20 mg. En la tabla siguiente se presenta las dosis habituales para las diferentes indicaciones.

	Dosis inicial	Dosis mantenimiento	Respuesta	Tratamiento
Depresión Mayor	10 mg	10-20 mg	2-4 semanas	6 meses
Trastorno de angustia	5 mg (1. ^a Semana)	10-20 mg	Máxima a los 3 meses	Varios meses
Ansiedad social	10 mg	5-20 mg	2-4 semanas	12 semanas
Ansiedad Generalizada	10 mg	10-20 mg	Reevaluar regularmente	

2.4. Farmacocinética

Se absorbe casi completamente e independientemente de la ingestión de alimentos, alcanzando la C_{máx} a las 4 horas de su administración, con unión a proteínas plasmáticas inferior al 80%; se metaboliza a nivel hepático con metabolitos farmacológicamente activos excretándose en forma de metabolitos por orina (semivida de eliminación de 30 horas).

3. EFICACIA

3.1. Ensayos clínicos comparativos disponibles

Se han identificado un total de doce ensayos clínicos con escitalopram, en depresión mayor, (dos frente a placebo^{2,3}, y dos frente a placebo y citalopram^{4,5}, otros dos frente a citalopram^{6,7} y dos frente a venlafaxina^{8,9}), y en las siguientes 3 patologías: ansiedad generalizada¹⁰⁻¹³, fobia social¹⁴ y crisis de pánico¹⁵.

⇒ Depresión mayor

La eficacia clínica del escitalopram para la indicación de depresión ha sido contrastada mediante ensayos clínicos de corta duración (8 semanas) controlados y doble ciego con placebo, citalopram (mezcla racémica) y venlafaxina de liberación sostenida (venlafaxina-XR), no se dispone de estudios comparativos con otros antidepresivos a largo plazo. Los criterios primarios de eficacia empleados en la mayor parte de los ensayos clínicos realizados con escitalopram en pacientes con depresión, han consistido en la Escala de Valoración de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), escitalopram ha mostrado ser superior a placebo y de eficacia similar a citalopram y venlafaxina-

XR. Se observa una mayor rapidez en la respuesta antidepresiva, aunque esto debe ser confirmada con estudios diseñados específicamente para este fin.

⇒ Trastorno de angustia con o sin agorafobia

Existe un ensayo clínico comparativo frente a placebo y citalopram¹⁵, a doble ciego, donde se utilizaron como parámetros primarios la variación de la frecuencia de las crisis,

determinadas por la Escala Modificada de Pánico y Ansiedad Anticipatoria de Sheen, la duración del mismo fue de 10 semanas, en él no se observaron diferencias significativas con citalopram y ambos fueron superiores a placebo.

⇒ Trastorno de la fobia social

En un ensayo sobre 839 sujetos diagnosticados de ansiedad social, tres dosis diferentes de escitalopram (5, 10 o 20 mg/24h) fueron comparados con placebo y con paroxetina (20 mg/24h). El parámetro principal de eficacia era el cambio en la escala LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale). A las 24 semanas, todas las dosis de tratamiento activo eran superiores al placebo y el escitalopram 20 mg lo era también a la paroxetina 20 mg. Se debe recordar que estas dosis no son equivalentes: paroxetina 20 mg es equipotente a citalopram 20 mg, por lo que debería confrontarse frente a escitalopram 10 mg, comparación para la cual la diferencia no resultó significativa¹⁴.

⇒ Trastorno de ansiedad generalizada

Un estudio multicéntrico¹⁰ frente a placebo, concluye que la tasa de respuesta, a las 8 semanas, es significativamente superior con escitalopram. En otro estudio multicéntrico abierto¹¹, de 24 semanas de duración, que se planteó como continuación de 3 ECAs de 8 semanas de duración, y en el que participaron 526 pacientes, de los que 299 lo completaron, se utilizó escitalopram a dosis flexibles de 10 a 20 mg/día. La puntuación media en la escala HAM-A al inicio del estudio era de 13,1, el 92% de los pacientes que completaron el estudio fueron respondedores y la puntuación media en la escala HAM-A al terminar el estudio fue de 6,9. Así mismo, un ensayo¹³ frente a placebo, de 24 a 76 semanas de duración, tras un periodo abierto de 12 semanas, en 491 sujetos con un HAM-A inicial > 20, hallaron que escitalopram a dosis de 20 mg/día, a las 12 semanas de tratamiento resultaba significativamente superior a placebo en la remisión de síntomas y tras las 24 primeras semanas significativamente superior a placebo en la tasa de recaídas (p= 0,001).

Otro estudio multicéntrico¹², comparando escitalopram y paroxetina, a dosis flexibles de 10 a 20 mg/día y de 20 a 50 mg/día, de 24 semanas de duración sobre 123 pacien-

tes con una puntuación en la escala de HAM-A > 18, no demuestra diferencias significativas.

4. SEGURIDAD

Los efectos secundarios más frecuentemente atribuidos al fármaco son: náuseas (15%), insomnio (9%), trastornos de la eyaculación (15%), diarrea (8%), boca seca y aumento en la sudoración (5%) y fatiga (5%).

En los estudios clínicos disponibles escitalopram 10-20 mg/día, citalopram 20-40 mg/ día, ambos fármacos a dosis equivalentes han presentado una frecuencia y perfil de efectos adversos similar.

Respecto a la venlafaxina en ambos ensayos comparativos el escitalopram fue mejor tolerado, tras las 8 semanas de tratamiento, significativamente más pacientes tratados con venlafaxina habían interrumpido por los síntomas (p<0.01). En el ensayo con paroxetina no se evidenciaron diferencias significativas en la seguridad de ambos fármacos.

4.1. Contraindicaciones

Escitalopram está contraindicado en caso de hipersensibilidad al fármaco y en tratamiento concomitante con IMAO o en los 14 días siguientes tras la interrupción del tratamiento con IMAO.

4.2. Precauciones

Deberá retirarse de forma gradual, con el fin de evitar síntomas de retirada.

4.3. Utilización en situaciones especiales

- **Embarazo o lactancia:** No se dispone de datos clínicos de la administración de escitalopram durante el embarazo. Escitalopram pertenece a la categoría C de la FDA y puede ser excretado a la leche materna. Las mujeres en periodo de lactancia no deberían ser tratadas con escitalopram.
- **Niños y adolescentes (<18 años):** Los datos disponibles no avalan el uso del Escitalopram en este grupo de población.
- **Ancianos (>65 años):** Se debe considerar el inicio

del tratamiento con la mitad de la dosis recomendada. La dosis máxima recomendada es de 10 mg al día. No se ha estudiado la eficacia en el trastorno de ansiedad social en este grupo de pacientes.

- **Insuficiencia renal:** Se recomienda precaución y ajuste de dosis en pacientes con la función renal gravemente disminuida (Clcr menor a 30 ml/min).
- **Insuficiencia hepática y metabolizadores lentos:** Se debe considerar un ajuste de la dosis.

Como todos los ISRS deben utilizarse con precaución en caso de antecedentes de manía, diabetes, enfermedad cardiocoronaria, alteración hemodinámica, hiponatremia o riesgo de convulsiones.

4.4. Interacciones farmacológicas

- Anticoagulantes orales o con medicamentos que puedan afectar la función plaquetaria; como antipsicóticos atípicos, fenotiacinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipiridamol, así como en pacientes con tendencia a hemorragias. Se debe monitorizar estrechamente cuando se inicia o interrumpe la administración de escitalopram.
- Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo, el tratamiento con ISRS puede disminuir el umbral convulsivo.

- Medicamentos serotoninérgicos.
- Otros: Litio, triptófano, hierba de San Juan (Hipérico) y alcohol.

El metabolismo de escitalopram está mediado por las enzimas CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6. La administración conjunta de medicamentos que inhiben la CYP2C19 puede conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de escitalopram, por ej. omeprazol.

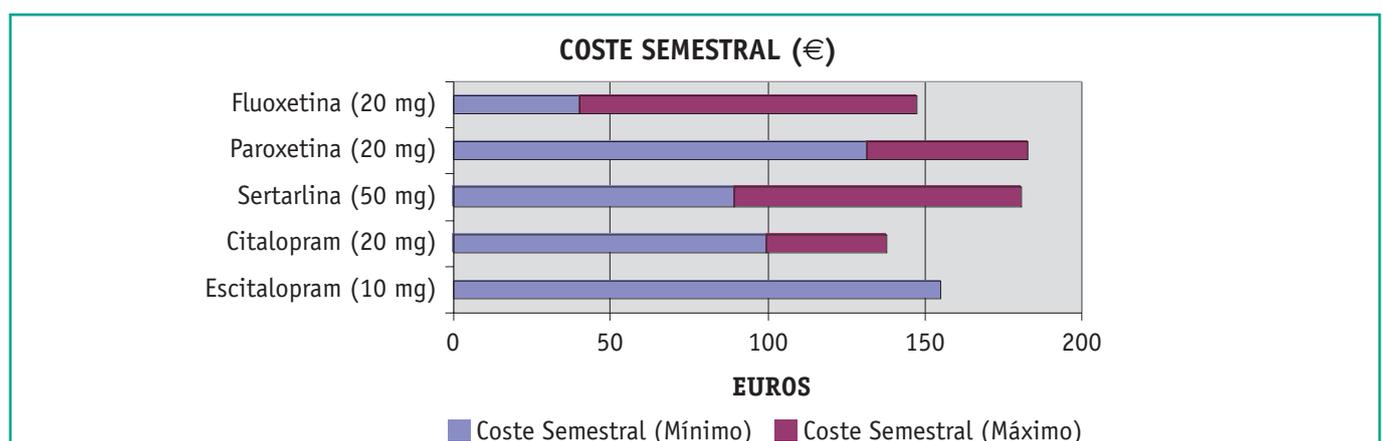
Otra interacción se produce cuando se administre conjuntamente escitalopram con otros medicamentos que son metabolizados principalmente por enzima CYP2D6, y que tienen un margen terapéutico estrecho, p.ej. flecainida, propafenona, y metoprolol (cuando se utiliza en insuficiencia cardíaca), o algunos medicamentos que actúan sobre el SNC, por ej. antidepresivos, tales como desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridacina y haloperidol.

4.5. Reacciones adversas

Los efectos adversos registrados fueron más frecuentes durante las dos primeras semanas de tratamiento, disminuyendo posteriormente tanto en intensidad como en frecuencia. Los más frecuentes fueron náuseas, reducción el apetito, trastornos sexuales (disfunción eréctil, anorgasmia, trastornos de la eyaculación), trastornos del sueño (insomnio o somnolencia), trastornos de la motilidad intestinal (diarrea o estreñimiento), fatiga, mareos y pirexia.

5. EVALUACIÓN ECONÓMICA

5.1. Costes directos del tratamiento



5.2 Consumo en la Región de Murcia de ESCITALOPRAM y CITALOPRAM

Se ha observado un incremento en el número de envases dispensados a cargo del SMS desde la entrada en el mercado del escitalopram, en el año 2004, a la vez que ha disminuido de manera menos pronunciada el número de unidades dispensadas de citalopram. La evolución del consumo desde el primer semestre del 2004 al del 2006, en número de envases de ambos medicamentos (citalopram y escitalopram) ha aumentado en la Región de Murcia alrededor de un 73 %.

En la Figura 1 se representa el gasto atribuido al consumo de citalopram y escitalopram en el periodo comprendido entre el primer semestre de 2004 y el primero de 2006, se observa el mismo comportamiento comentado anteriormente en cuanto al crecimiento del gasto del escitalopram y la disminución del citalopram. En el caso del escitalopram comparando el segundo semestre de 2004 y

el primero de 2006, el incremento en el gasto ha supuesto para el Servicio Murciano de Salud casi 790.000 €, mientras que la disminución del consumo de citalopram en esos mismos periodos de tiempo resulta en poco más de 172.000 €.

En la figura 2 se representa las Dosis Habitante Día (DHD= DDD consumidas por 1.000 habitantes/día) consumidas en el periodo de tiempo anteriormente mencionado para el citalopram y el escitalopram. Se puede observar una disminución de las DHD para el citalopram mientras que aumenta la DHD del escitalopram.

5.3. Otras consideraciones

El escitalopram requiere prescripción facultativa, y se encuentra incluido en la prestación farmacéutica con cargo al Sistema Nacional de Salud. En cuanto al coste por envase, resulta considerablemente más caro que otros principios del mismo grupo disponibles actualmente.

Figura 1. EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE CITALOPRAM Y ESCITALOPRAM (€)

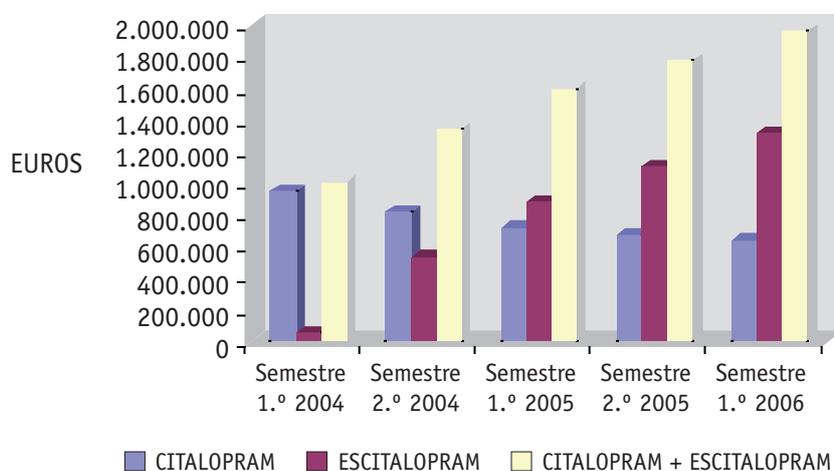
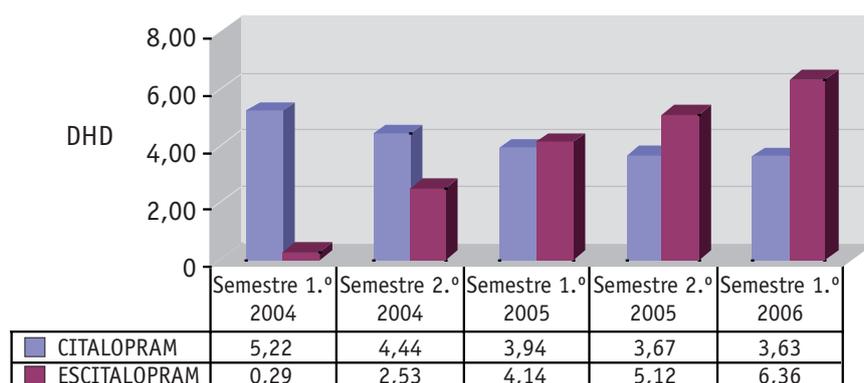


Figura 2. COMPARATIVA DE DHD CITALOPRAM vs ESCITALOPRAM



6. CONCLUSIONES

6.1. Resumen de los aspectos más significativos:

Escitalopram es el enantiómero terapéuticamente activo del citalopram, las ventajas teóricas atribuidas al uso de enantiómeros puros no han sido confirmadas para escitalopram. Según diferentes pruebas experimentales, es entre 30 y 100 veces más selectivo sobre el transportador de serotonina que el R-citalopram. Su mayor potencia no se traduce en una posología más cómoda, sigue siendo de un comprimido al día.

Aunque algunos ensayos clínicos parecían atribuir a escitalopram una mejoría en la eficacia antidepressiva se observan algunas lagunas importantes: los ensayos comparativos con otros antidepressivos son a corto plazo (8 semanas); las diferencias observadas en la variable principal de los estudios comparativos con citalopram son de relevancia clínica discutible (mejoría de 1-2 puntos en la escala MADRS, que va de 0 a 60 puntos). No se ha publicado ningún ensayo diseñado para demostrar que el inicio del efecto antidepressivo del escitalopram sea más rápido que el de citalopram, ni para comparar la tasa de recaídas depresivas cuando se usan ambos fármacos a largo plazo. En la crisis de pánico, sólo ha demostrado superioridad frente a placebo. En el tratamiento del trastorno del pánico y fobia social, los estudios disponibles son insuficientes para establecer su lugar en terapéutica.

En cuanto a la seguridad, escitalopram no ha demostrado ninguna ventaja frente a dosis equipotentes de citalopram. El perfil de interacciones es el mismo.

Por lo tanto, el aislamiento de enantiómeros puros desde una perspectiva científica, siempre es positivo, sin embargo, pese a que algunos datos clínicos parecen indicar una mayor rapidez de inicio del efecto antidepressivo del escitalopram frente al citalopram, las diferencias no son suficientes para atribuirles relevancia clínica, ni considerarlas un avance terapéutico significativo. Por último, escitalopram es más caro que citalopram, particularmente en atención primaria. Su aparición en nuestro mercado ha coincidido en el tiempo con la pérdida de la patente de la molécula original (citalopram). En definitiva, cabe considerar al escitalopram como un equivalente terapéutico del citalopram.

6.2. Recomendación final para la toma de decisiones:

Puesto que, a dosis adecuadas, todos los ISRS tienen una eficacia prácticamente similar, la elección en cada caso, se orientará en función de los efectos adversos, las interacciones con otros medicamentos y el coste. La fluoxetina, la paroxetina y el citalopram están disponibles en forma de genéricos, por lo que su uso frente a las marcas comerciales contribuye a la contestación del gesto. La paroxetina puede dar lugar a un mayor aumento de peso, síntomas de abstinencia y disfunción sexual que los otros ISRS. La prolongada semivida de fluoxetina puede ser un problema en caso de efectos adversos, pero protege contra los síntomas de abstinencia. Para pacientes que no toman otros fármacos que puedan provocar interacciones, la fluoxetina genérica puede ser una opción razonable. La sertralina, el citalopram y el escitalopram son los ISRS con menos interacciones.

A la vista de las evidencias disponibles y teniendo en cuenta además que no existen diferencias frente a otros ISRS en cuanto a su pauta de administración y si en su coste podemos decir que no parece que escitalopram aporte ninguna ventaja sustancial, frente a las alternativas disponibles, para el tratamiento de las situaciones en las que ha sido autorizado.

6.3. Alternativas terapéuticas al escitalopram incluidas en las Guías Farmacoterapéuticas.

Inhibidores Selectivos Recapitación Serotonina (ISRS).

- **Citalopram:** EFG
- **Fluoxetina:** EFG
- **Paroxetina:** EFG
- **Sertralina:** EFG

BIBLIOGRAFÍA

1. Cipralex®, Entact®, Esertia®. Ficha Técnica de la especialidad. AEMPS. Mº Sanidad y consumo.
2. Wade A, Lemming MO, Hedegaard KB. 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.
3. Rapaport MH, Bose A, Zheng H. Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:44-49.
4. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:331-6.
5. 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. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:211-7.
6. Moore N, Verdoux H, Fantano B. Prospective, multicentre, randomised, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:131-7.
7. Colonna L, Andersen HF, Reines EH. A randomized, double-blind 24-week study of escitalopram (10mg/day) versus citalopram (20mg/day) in primary care patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1659-68.
8. Montgomery SA, Huusom AK, 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 CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;1190-6.
10. Davidson J, 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.
11. Davidson J, Bose A, Wang Q. Safety and Efficacy of escitalopram in the long treatment of Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1441-1446.
12. Bielsky R. A double blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long term treatment of Generalized Anxiety Disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17(2):65-69.
13. Allgulandder CH, Florea I, Huusom A. Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. *International J Neuropsychopharmacol* 2005;9:1-11.
14. Lader M, Stender K, Bürger V, Nil R. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Depress Anxiety* 2004;19:241-8.
15. Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1322-7.

Para cualquier consulta puede dirigirse al CENTRO DE INFORMACIÓN Y EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS.

Teléfono: 968 36 66 45/44

Fax: 968 36 59 40

Dirección: C/Villaleal, 1. Bajo. 30001 Murcia.

Próximamente los boletines de Evaluación Farmacoterapéutica estarán disponibles en MurciaSalud:
<http://www.murciasalud.es>

IMPRESA REGIONAL-D.L.: MU-564-2006.



Región de Murcia
Consejería de Sanidad
Servicio de Ordenación
y Atención Farmacéutica



Centro de Información
y Evaluación de Medicamentos
y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

