

Proyecto de Prospecto

**ESCITANOVA**  
**ESCITALOPRAM (COMO ESCITALOPRAM OXALATO)**  
**10 mg – 20 mg**  
**Comprimido recubierto**

Venta Bajo Receta Archivada PSI IV

Industria Portuguesa

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

**Cada comprimido recubierto con película de ESCITANOVA 10 mg (como ESCITALOPRAM OXALATO 12,78 mg) contiene:**

|   |          |
|---|----------|
| Escitalopram Oxalato                            | 12,78 mg |
| Celulosa Microcristalina                        | 99,88 mg |
| Croscarmelosa Sódica                            | 4,50 mg  |
| Sílice Coloidal Anhidra                         | 0,60 mg  |
| Talco   | 7,00 mg  |
| Estearato de Magnesio                           | 1,25 mg  |
| Macrogol 3350                                   | 0,25 mg  |
| Dióxido de Titanio (CI=77891, E-171)            | 0,88 mg  |
| Hidroxipropilmetilcelulosa 2910/Hipromelosa 5CP | 2,65 mg  |

**Cada comprimido recubierto con película EFG de ESCITANOVA 20 mg (como ESCITALOPRAM OXALATO 25,55 mg) contiene:**

|   |           |
|---|-----------|
| Escitalopram Oxalato                            | 25,55 mg  |
| Celulosa Microcristalina                        | 199,76 mg |
| Croscarmelosa Sódica                            | 9,00 mg   |
| Sílice Coloidal Anhidra                         | 1,21 mg   |
| Talco   | 14,01 mg  |
| Estearato de Magnesio                           | 2,49 mg   |
| Macrogol 3350                                   | 0,49 mg   |
| Dióxido de Titanio (CI=77891, E-171)            | 1,77 mg   |
| Hidroxipropilmetilcelulosa 2910/Hipromelosa 5CP | 5,30 mg   |

**INDICACIONES**

Tratamiento de episodios depresivos mayores (según DSM IV).

Tratamiento del trastorno de angustia con o sin agorafobia (según DSM IV).  
Tratamiento del trastorno de ansiedad social (fobia social) (según DSM IV).  
Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (según DSM IV).  
Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (según DSM IV).

## **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### Mecanismo de acción

Escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (5-HT). También se une a un sitio alostérico del transportador de la serotonina, con una afinidad 1000 veces menor. Escitalopram posee una baja o nula afinidad por una serie de receptores como el 5-HT<sub>1A</sub>, el 5-HT<sub>2</sub>, los receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>, el  $\alpha_1$ -, el  $\alpha_2$ -, los  $\beta$ -adrenérgicos, los histaminérgicos H<sub>1</sub>, los colinérgicos muscarínicos, los benzodiazepínicos y los opioides.

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

#### Efectos farmacodinámicos

En un estudio ECG doble-ciego y controlado con placebo en voluntarios sanos, el cambio en el QTc (con la corrección Friedericia) fue de 4,3 mseg (90% IC: 2,2-6,4) con dosis de 10 mg/día y de 10,7 mseg (90% IC: 8,6-12,8) con la dosis supraterapéutica de 30 mg/día (ver sección 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 y 4.9).

#### Eficacia clínica

##### *Episodios depresivos mayores*

Escitalopram demostró ser eficaz en el tratamiento agudo de episodios depresivos mayores en 3 de los 4 estudios doble ciego, a corto plazo (8 semanas) comparando con placebo. En un estudio a largo plazo de prevención de recaídas, 274 pacientes que habían respondido durante una fase inicial abierta de tratamiento de 8 semanas con escitalopram 10 mg o 20 mg al día, se distribuyeron aleatoriamente para continuar con escitalopram a la misma dosis, o placebo, hasta 36 semanas. En este estudio, en los

pacientes que recibieron escitalopram continuadamente, el tiempo hasta las recaídas en las 36 semanas siguientes fue significativamente más largo en comparación con los que recibieron placebo.

#### *Trastorno de ansiedad social*

Escitalopram fue eficaz tanto en 3 estudios a corto plazo (12 semanas) como en un estudio de 6 meses de duración de prevención de recaídas en pacientes respondedores en el trastorno de ansiedad social. La eficacia de escitalopram a 5, 10 y 20 mg se ha demostrado en un estudio de búsqueda de dosis de 24 semanas.

#### *Trastorno de ansiedad generalizada*

Escitalopram a dosis de 10 mg y 20 mg al día fue efectivo en 4 de los 4 estudios controlados con placebo.

En datos combinados de 3 estudios de diseño similar que incluyeron 421 pacientes tratados con escitalopram y 419 pacientes tratados con placebo, se observaron tasas de respuesta del 47,5% y el 28,9%, respectivamente y 37,1% y 20,8% de remisión. Se observó un efecto sostenido desde la primera semana.

El mantenimiento de la eficacia de escitalopram 20 mg al día fue demostrada en un estudio aleatorizado de mantenimiento de la eficacia de 24 a 76 semanas de duración, en 373 pacientes que habían respondido al tratamiento abierto inicial de 12 semanas de duración.

#### *Trastorno obsesivo-compulsivo*

En un estudio aleatorizado, doble ciego, 20 mg/día de escitalopram se diferenció respecto a placebo en la puntuación total de la Y-BOCS después de 12 semanas. Después de 24 semanas, tanto 10 como 20 mg/día de escitalopram fueron superiores comparados con placebo.

La prevención de recaídas se demostró para 10 y 20 mg/día de escitalopram en pacientes que respondieron a escitalopram en un período abierto de 16 semanas y que iniciaron el período aleatorizado doble ciego controlado con placebo, de 24 semanas de duración.

## **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

### *Absorción*

La absorción es casi completa e independiente de la ingestión de alimentos. (El tiempo medio para alcanzar la concentración máxima (T<sub>max</sub> media) es de 4 horas tras dosis múltiples). Al igual que con citalopram racémico, la biodisponibilidad absoluta de escitalopram se espera que sea del 80% aproximadamente.

### *Distribución*

El volumen aparente de distribución (V<sub>d</sub>,β /F) tras la administración oral es de 12 a 26 l/kg aproximadamente. La unión del escitalopram y de sus metabolitos principales a las proteínas plasmáticas es inferior al 80%

### *Biotransformación*

Escitalopram se metaboliza en el hígado a los metabolitos desmetilado y didesmetilado. Ambos metabolitos son farmacológicamente activos. Por otro lado, el nitrógeno se puede oxidar para formar el metabolito N-óxido. Tanto la molécula original como los metabolitos se excretan parcialmente como glucurónidos. Tras la administración de dosis múltiples las concentraciones medias de los metabolitos desmetilado y didesmetilado suelen ser 28-31% y < 5% de la concentración de escitalopram, respectivamente. La biotransformación de escitalopram al metabolito desmetilado, está mediada principalmente por la CYP2C19, aunque es posible que las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 contribuyan a la misma.

#### *Eliminación*

La vida media de eliminación ( $t_{1/2,\beta}$ ) tras dosis múltiples es de 30 horas y el aclaramiento plasmático oral (Cl<sub>oral</sub>) de 0,6 l/min, aproximadamente. Los principales metabolitos tienen una vida media significativamente más larga. Se supone que escitalopram y sus metabolitos principales se eliminan por vía hepática (metabólica) y vía renal. La mayor parte de la dosis se excreta en forma de metabolitos por la orina.

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

#### *Pacientes ancianos (> 65 años)*

Parece que Escitalopram se elimina más lentamente en las personas ancianas que en personas jóvenes. La exposición sistémica (AUC) es aproximadamente un 50% mayor en personas ancianas comparado con voluntarios sanos jóvenes (ver *Posología y forma de administración*).

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (criterios Child-Pugh A y B), la vida media de escitalopram fue aproximadamente dos veces más larga y la exposición fue aproximadamente un 60% mayor que en sujetos con función hepática normal (ver *Posología y forma de administración*).

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal (CL<sub>cr</sub> 10-53 ml/min), se ha observado que el citalopram racémico presenta una vida media más larga y un menor incremento de la exposición. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos no han sido estudiadas pero podrían ser elevadas (ver *Posología y forma de administración*).

#### *Polimorfismo*

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

## DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

No se realizó la batería convencional de estudios preclínicos con escitalopram porque los estudios de unión toxicológicos y toxicocinéticos realizados en ratas con escitalopram y citalopram mostraron un perfil similar. Como consecuencia, toda la información de citalopram puede ser extrapolada a escitalopram.

En estudios toxicológicos comparativos en ratas, tanto escitalopram como citalopram causaron toxicidad cardíaca, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, después del tratamiento durante varias semanas y utilizando dosis que causaron toxicidad general. La cardiotoxicidad pareció tener más relación con las concentraciones plasmáticas máximas que a las exposiciones sistémicas (AUC). Las concentraciones plasmáticas máximas en el nivel sin efecto fueron muy superiores (8 veces) a las alcanzadas en el uso clínico, mientras que el AUC para escitalopram sólo fue 3 a 4 veces superior que la exposición alcanzada en el uso clínico. En citalopram los valores de AUC para el enantiómero S fueron 6 a 7 veces superiores a la exposición alcanzada en el uso clínico. Los hallazgos están probablemente relacionados con una influencia exagerada de aminas biogénicas, p.ej. secundarias a efectos farmacológicos primarios, dando como resultado efectos hemodinámicos (reducción del flujo coronario) e isquemia. No obstante, el mecanismo exacto de cardiotoxicidad en ratas no está claro. La experiencia clínica con citalopram y la experiencia de ensayos clínicos con escitalopram, no indica que estos hallazgos tengan una correlación clínica.

Se ha observado un contenido de fosfolípidos aumentado en algunos tejidos, p.ej. pulmones, epidídimos e hígado, después del tratamiento durante períodos más prolongados con escitalopram y con citalopram en ratas. Los hallazgos en epidídimos e hígado se observaron en exposiciones similares a las utilizadas en el tratamiento en el hombre. El efecto es reversible tras la interrupción del tratamiento. Se ha observado acumulación de fosfolípidos (fosfolipidosis) en animales relacionada con muchas medicinas catiónicas anfifílicas. Se desconoce si este fenómeno tiene alguna relevancia significativa en el hombre.

En el estudio de toxicidad en el desarrollo en rata se observaron efectos embriotóxicos (peso fetal reducido y retraso reversible en la osificación) con exposiciones en términos de AUC superiores a la exposición alcanzada durante la utilización clínica. No se observó una frecuencia mayor de malformaciones. Un estudio pre- y postnatal demostró una supervivencia reducida durante el período de lactancia con exposiciones en términos de AUC superiores a la exposición alcanzada durante la utilización clínica.

No se han realizado estudios de genotoxicidad o carcinogenicidad con escitalopram. Citalopram (el racémico) no mostró genotoxicidad en ninguno de los ensayos de genotoxicidad realizados *in vivo*, así como en la mayoría de los ensayos realizados *in vitro*. Los estudios de carcinogenicidad por administración oral de citalopram en ratones y ratas mostraron una mayor incidencia de carcinomas en el intestino delgado de ratas, lo que se considera posiblemente asociado a la administración de citalopram. No está claro si estos resultados pueden ser extrapolados a escitalopram ni tampoco su relevancia en seres humanos.

Datos en animales han demostrado que citalopram provoca una reducción del índice de fertilidad y el índice de embarazo, reducción en el número de implantaciones y en la calidad del esperma tras una exposición muy por encima de la exposición humana. No hay datos disponibles en animales sobre este aspecto para escitalopram.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### Posología

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

ESCITANOVA se administrará en dosis única diaria y podrá tomarse con o sin alimentos.

#### *Episodios depresivos mayores*

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg.

En general, son necesarias 2-4 semanas para obtener una respuesta antidepresiva. Después de la resolución de los síntomas, se requiere un período de tratamiento de al menos 6 meses para consolidar la respuesta.

#### *Trastorno de angustia con o sin agorafobia*

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 5 mg durante la primera semana, antes de aumentar la dosis a 10 mg al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente.

La máxima eficacia se alcanza al cabo de 3 meses aproximadamente. El tratamiento dura varios meses.

#### *Trastorno de ansiedad social*

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. En general, son necesarias 2-4 semanas para obtener un alivio de los síntomas. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede reducirse a 5 mg o aumentarse hasta un máximo de 20 mg.

El trastorno de ansiedad social es una enfermedad de curso crónico y se recomienda que el tratamiento se mantenga durante 12 semanas para consolidar la respuesta. Se ha evaluado durante 6 meses el tratamiento a largo plazo en pacientes respondedores y el tratamiento puede considerarse de forma individualizada para la prevención de recaídas. Los beneficios del tratamiento deben reevaluarse regularmente.

El trastorno de ansiedad social es una terminología diagnóstica bien definida de una patología específica que no debe confundirse con la timidez excesiva. El tratamiento farmacológico sólo está indicado en el caso de que el trastorno interfiera significativamente con las actividades profesionales y sociales.

No se ha evaluado el lugar que ocupa este tratamiento en comparación con la terapia cognitivo conductual.

El tratamiento farmacológico es parte de una estrategia terapéutica general.

#### *Trastorno de ansiedad generalizada*

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg.

El tratamiento a largo plazo en pacientes respondedores se ha estudiado durante al menos 6 meses en pacientes que recibieron 20 mg al día. Los beneficios del tratamiento y la dosis deben reevaluarse regularmente (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

#### *Trastorno obsesivo-compulsivo*

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día.

Como el TOC es una enfermedad crónica, los pacientes deben ser tratados durante un período suficiente como para asegurar la ausencia de síntomas.

Los beneficios del tratamiento y las dosis deben reevaluarse regularmente (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

#### *Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad)*

La dosis inicial es 5 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta del paciente a la dosis se puede incrementar hasta 10 mg diarios (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

La eficacia de escitalopram en el trastorno de ansiedad social no se ha estudiado en pacientes ancianos.

#### *Niños y adolescentes (< 18 años)*

Escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se aconseja precaución en pacientes con función renal gravemente disminuida (CLcr menor a 30 ml/min.) (Ver *Propiedades farmacocinéticas*).

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las 2 primeras semanas de tratamiento. Según la respuesta individual del paciente, se puede aumentar la dosis hasta 10 mg al día. Se recomienda precaución y cuidado especial de ajuste de dosis en pacientes con función hepática gravemente reducida (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

#### *Metabolizadores lentos de la CYP2C19*

En pacientes conocidos como metabolizadores lentos con respecto a la CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las 2 primeras semanas. Según la respuesta individual del paciente, se puede incrementar la dosis hasta 10 mg al día (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

#### *Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento*

Debe evitarse la suspensión brusca del tratamiento. Cuando se suspende el tratamiento con escitalopram, la dosis debe reducirse paulatinamente durante un periodo de, al menos, una a dos semanas, con objeto de disminuir el riesgo de que aparezcan síntomas de retirada (ver secciones *Advertencias y precauciones especiales de empleo* y *Reacciones adversas*). En el caso de que aparezcan síntomas que el paciente no pueda tolerar después de una disminución de dosis o durante la retirada del tratamiento, debe valorarse la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de forma más gradual.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos al inicio de este prospecto.
- El tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos, irreversibles de la monoaminooxidasa (inhibidores de la MAO) está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con agitación, temblor, hipertermia, etc. (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).
- Está contraindicada la combinación de escitalopram con inhibidores de la MAO reversibles (p.ej. moclobemida) o el inhibidor de la MAO no selectivo reversible, linezolid, debido al riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).
- Escitalopram está contraindicado en pacientes con intervalo QT prolongado o pacientes con síndrome congénito del segmento QT largo.
- Está contraindicado el uso de escitalopram junto con otros medicamentos que alargan el intervalo QT (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

Se deben considerar las siguientes advertencias y precauciones relacionadas con el grupo terapéutico de los ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina).

#### *Uso en niños y adolescentes menores de 18 años*

Escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el

tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

#### *Ansiedad paradójica*

Algunos pacientes con trastorno de angustia pueden presentar un aumento de los síntomas de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica normalmente desaparece en el plazo de 2 semanas, durante el tratamiento continuado. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico paradójico (ver *Posología y forma de administración*).

#### *Convulsiones*

El tratamiento con escitalopram se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones por primera vez o si se observa un aumento de la frecuencia de convulsiones (en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia). Los ISRS no se deben administrar a pacientes con epilepsia inestable y los pacientes con epilepsia controlada deben ser monitorizados estrechamente.

#### *Manía*

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

#### *Diabetes*

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina y/o de los hipoglucemiantes orales.

#### *Suicidio/Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico*

La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (hechos relacionados con el suicidio). El riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca esta mejoría. El posible incremento del riesgo de suicidio en las fases precoces de la recuperación, es una experiencia clínica general.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, pueden también asociarse con un incremento de hechos relacionados con el suicidio. Además, estas patologías pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor, deben realizarse cuando se traten pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Pacientes con historial de hechos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas previo al inicio del tratamiento, se conoce que poseen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta análisis de

ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados con placebo en pacientes menores de 25 años. Un seguimiento cercano de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, debería acompañar al tratamiento farmacológico, especialmente, al inicio del tratamiento así como después de un cambio de dosis.

Los pacientes (y cuidadores de pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta, y buscar asesoramiento médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

#### *Acatisia/inquietud psicomotora*

El uso de ISRS/IRSN se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por una sensación subjetiva de inquietud molesta y desagradable y por la necesidad de moverse, a menudo acompañadas de dificultad para sentarse o permanecer de pie. Su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes en los que aparece esta sintomatología, el aumento de dosis puede ser perjudicial.

#### *Hiponatremia*

Con el uso de ISRS se ha notificado raramente hiponatremia probablemente debida a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) y generalmente se resuelve con la interrupción del tratamiento. Se debe tener precaución en pacientes de riesgo, como pacientes de edad avanzada, pacientes cirróticos o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se conoce que causan hiponatremia.

#### *Hemorragia*

Con fármacos pertenecientes al grupo de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina se han descrito alteraciones hemorrágicas cutáneas, como equimosis y púrpura. Se recomienda precaución en pacientes tratados con ISRS, especialmente en aquellos tratados concomitantemente con anticoagulantes orales, con medicamentos que se conoce que afectan la función plaquetaria (p.ej. antipsicóticos atípicos y fenotiacinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con tendencia a hemorragias.

#### *Terapia electroconvulsiva (TEC)*

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

#### *Síndrome serotoninérgico*

Se recomienda precaución si escitalopram se usa concomitantemente con medicamentos que tengan efectos serotoninérgicos tales como sumatriptán u otros triptanes, tramadol y triptófano.

En casos raros, se ha notificado el síndrome serotoninérgico en pacientes que tomaban ISRS concomitantemente con medicamentos serotoninérgicos. Una combinación de síntomas tales como agitación, temblor, mioclonía e hipertermia pueden indicar el

desarrollo de este síndrome. Si esto sucede, el tratamiento con el ISRS y el medicamento serotoninérgico debe interrumpirse inmediatamente y debe iniciarse un tratamiento sintomático.

#### *Hierba de San Juan*

La administración concomitante de ISRS con remedios herbales que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

#### *Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento*

Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca (ver *Reacciones Adversas*).

En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas durante la suspensión del tratamiento se presentaron en aproximadamente el 25% de los pacientes tratados con escitalopram y en el 15% de los pacientes que utilizaron placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración del tratamiento, la dosis utilizada y el ritmo de la reducción de dosis. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves.

Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de suspensión del tratamiento; sin embargo en raras ocasiones se han comunicado casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida.

Normalmente estos síntomas son autolimitados y se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Por lo tanto, es importante tener en cuenta que cuando se suspende el tratamiento con escitalopram debe reducirse gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o meses según las necesidades de cada paciente (ver "Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento", sección *Posología y forma de administración*).

#### *Enfermedad coronaria*

Debido a la limitada experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad coronaria (ver sección *Datos Preclínicos sobre Seguridad*).

#### *Prolongación del intervalo QT*

Se ha observado que escitalopram puede causar prolongación dosis-dependiente del intervalo QT. Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT así como de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes predominantemente en mujeres, pacientes que presentaban hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardíaca (ver secciones *Contraindicaciones*, *Interacción con otros*

*medicamentos y otras formas de interacción, Reacciones Adversas, Sobredosis y Propiedades farmacodinámicas).*

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa, en aquellos que hayan tenido un infarto de miocardio reciente o con insuficiencia cardíaca descompensada.

Los trastornos del equilibrio electrolítico como la hipopotasemia y la hipomagnesemia incrementan el riesgo de sufrir arritmias malignas, por lo que deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con escitalopram.

Se debe realizar una revisión de ECG antes de iniciar el tratamiento en los pacientes que reciban tratamiento con escitalopram con enfermedad cardíaca estable.

Si durante el tratamiento con escitalopram aparecen signos de arritmia, deberá suspenderse el medicamento y realizar un ECG.

#### *Glaucoma de ángulo cerrado*

Los ISRS incluyendo escitalopram pueden tener un efecto sobre el tamaño de la pupila dando lugar a midriasis. Este efecto midriático tiene la capacidad de estrechar el ángulo de la visión dando lugar a un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes con mayor predisposición. Por lo tanto, escitalopram ha de tomarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con historial de glaucoma.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### **Interacciones farmacodinámicas**

Combinaciones contraindicadas:

#### *IMAOs no selectivos irreversibles*

Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que recibían un ISRS en combinación con un inhibidor no selectivo, irreversible de la monoaminoxidasa (IMAO), y también en pacientes que han dejado de tomar un ISRS y han iniciado tratamiento con estos IMAO (ver sección *Contraindicaciones*). En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico (ver *Reacciones Adversas*).

Escitalopram está contraindicado en combinación con IMAOs no selectivos, irreversibles. El tratamiento con escitalopram se puede iniciar 14 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO irreversible. Debe respetarse un descanso mínimo de 7 días entre la retirada del tratamiento con escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo, irreversible.

#### *Inhibidor selectivo reversible de la MAO-A (moclobemida)*

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con un inhibidor de la MAO-A, como moclobemida está contraindicada (ver

*Contraindicaciones*). Si la combinación fuera necesaria, debería iniciarse con la dosis mínima recomendada y la monitorización clínica debería reforzarse.

#### *Inhibidor no selectivo reversible de la MAO (linezolida)*

El antibiótico linezolida es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y no debería administrarse a pacientes tratados con escitalopram. Si la combinación demuestra ser necesaria, debería darse a mínimas dosis y bajo estrecha monitorización clínica (ver *Contraindicaciones*).

#### *Inhibidor selectivo irreversible de la MAO-B (selegilina)*

En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. Dosis de selegilina de hasta 10 mg al día, se han administrado conjuntamente con seguridad con citalopram racémico.

#### *Prolongación del intervalo QT*

No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos con escitalopram y otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. No se puede excluir que exista un efecto aditivo de escitalopram y estos medicamentos. Por tanto está contraindicado la administración concomitante de escitalopram junto con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT como es el caso de antiarrítmicos clase IA y III, antipsicóticos (ej. derivados de la fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, determinados agentes antimicrobianos (esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, medicamentos contra la malaria particularmente halofantrina), o ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastina).

#### Combinaciones que requieren precauciones de uso:

##### *Medicamentos serotoninérgicos*

La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (p.ej. tramadol, sumatriptán y otros triptanes) puede provocar un síndrome serotoninérgico.

##### *Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo*

Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se usan concomitantemente otros medicamentos capaces de disminuir este umbral (ej. antidepresivos (tricíclicos, ISRS), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol).

##### *Litio, triptófano*

Se ha informado de casos de potenciación de efectos, cuando los ISRS se han administrado con litio o triptófano, por lo que la administración concomitante de ISRS con estos medicamentos debe realizarse con precaución.

##### *Hierba de San Juan*

La administración concomitante de ISRS con remedios herbales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

#### *Hemorragia*

Puede producirse alteración de los efectos anticoagulantes cuando escitalopram se combina con anticoagulantes orales. En los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral la coagulación se debe monitorizar estrechamente cuando se inicia o interrumpe la administración de escitalopram (ver sección 4.4.). El uso concomitante de antiinflamatorios no esteroides (AINEs) puede aumentar la tendencia al sangrado (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

#### *Alcohol*

No se esperan interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre escitalopram y alcohol. De todas formas al igual que con otros medicamentos psicotrópicos, la combinación con alcohol no es aconsejable.

#### *Medicamentos que inducen hipopotasemia/hipomagnesemia*

Debe tenerse precaución con el uso concomitante de otros medicamentos que inducen hipopotasemia/hipomagnesemia, ya que incrementan el riesgo de sufrir arritmias malignas (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

### **Interacciones farmacocinéticas**

#### Influencia de otros medicamentos en la farmacocinética de escitalopram

El metabolismo de escitalopram está mediado principalmente por la CYP2C19. Las CYP3A4 y CYP2D6 pueden también contribuir en menor grado a su metabolismo. El metabolismo de su metabolito principal, el S-DCT (desmetilescitalopram), parece ser parcialmente catalizado por la CYP2D6.

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

La administración conjunta de escitalopram con cimetidina 400 mg dos veces al día (inhibidor enzimático general moderadamente potente) produjo un incremento moderado (aproximadamente 70%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram. Se aconseja precaución cuando se administra escitalopram en combinación con cimetidina. Podría ser necesario realizar un ajuste en las dosis.

Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 (ej. omeprazol, esomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Puede ser necesario reducir la dosis de escitalopram según la monitorización de efectos adversos durante el tratamiento concomitante.

#### Efecto de escitalopram sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Escitalopram es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando escitalopram se administre conjuntamente con otros medicamentos que son metabolizados principalmente por esta enzima, 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 que son metabolizados principalmente por la CYP2D6, ej. Antidepresivos, tales como desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridacina y haloperidol. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación.

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

Estudios *in vitro* han demostrado que escitalopram puede inhibir discretamente la CYP2C19. Se recomienda precaución en la utilización concomitante de medicamentos que son metabolizados por la CYP2C19.

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Embarazo**

Con escitalopram se dispone sólo de datos clínicos limitados respecto a la exposición en embarazos.

En estudios de toxicología de la reproducción en ratas realizados con escitalopram, se observaron efectos embriofetotóxicos, pero no se observó un incremento en la incidencia de malformaciones (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*). Escitalopram no debería usarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario y sólo bajo una cuidadosa evaluación del riesgo/ beneficio.

Se debe vigilar a los recién nacidos si la madre continua tomando escitalopram durante las últimas etapas del embarazo, en particular en el tercer trimestre. Se debe evitar la suspensión brusca durante el embarazo.

Los siguientes síntomas pueden aparecer en el recién nacido de madres que han utilizado ISRS/IRSN, durante las etapas finales del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad en la succión, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonía, hiperreflexia, temblores, tembleques, irritabilidad, letargo, lloro constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden ser debidos a efectos serotoninérgicos o síntomas de retirada. En la mayoría de los casos, las complicaciones aparecen inmediatamente o poco tiempo (<24h) después del alumbramiento.

Los datos epidemiológicos sugieren que el uso de escitalopram durante el embarazo, particularmente al final del mismo, pueden incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN). El riesgo observado fue aproximadamente 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general la HPPRN ocurre entre 1 y 2 casos por cada 1.000 embarazos.

## Lactancia

Escitalopram puede ser excretado por la leche humana.  
En consecuencia, no está recomendada la lactancia durante el tratamiento.

## Fertilidad

Datos en animales han demostrado que citalopram puede afectar a la calidad del esperma (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*). Los casos notificados en humanos con algún ISRS han mostrado que el efecto sobre la calidad del esperma es reversible.  
No se ha observado hasta ahora impacto sobre la fertilidad humana.

## Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana del tratamiento y habitualmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado.

### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas conocidas de los ISRSs y también comunicadas para escitalopram en estudios clínicos controlados con placebo o como reacciones espontáneas post-comercialización se enumeran más abajo por sistemas orgánicos y frecuencia.

Las frecuencias se han obtenido de estudios clínicos; no son controladas con placebo. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (=1/10), frecuentes (=1/100, <1/10), poco frecuentes (=1/1.000, <1/100), raras (=1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000) o frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

| Clasificación por sistema orgánico              | Frecuencia     | Reacción adversa   |
|---|----------------|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Desconocida    | Trombocitopenia  |
| Trastornos del sistema inmunológico             | Rara           | Reacción anafiláctica  |
| Trastornos endocrinos                           | Desconocida    | Secreción inadecuada de ADH  |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición    | Frecuente      | Disminución del apetito, aumento del apetito, pérdida de peso                        |
|   | Poco frecuente | Pérdida de peso  |
|   | Desconocida    | Hiponatremia, anorexia <sup>2</sup>  |
| Trastornos psiquiátricos                        | Frecuente      | Ansiedad, agitación, sueños anormales<br>Mujeres y hombres: disminución de la libido |

|  |                |   |
|--|----------------|---|
|  |                | Mujeres: anorgasmia   |
|  | Poco frecuente | Bruxismo, agitación, nerviosismo, crisis de angustia, estado de confusión                                   |
|  | Rara           | Agresión, despersonalización, alucinaciones   |
|  | Desconocida    | Manía, ideas suicidas, conducta suicida <sup>1</sup>  |
| Trastornos psiquiátricos                               | Frecuente      | Ansiedad, agitación, sueños anormales<br>Mujeres y hombres: disminución de la libido<br>Mujeres: anorgasmia |
|  | Poco frecuente | Bruxismo, agitación, nerviosismo, crisis de angustia, estado de confusión                                   |
|  | Rara           | Agresión, despersonalización, alucinaciones   |
|  | Desconocida    | Manía, ideas suicidas, conducta suicida <sup>1</sup>  |
| Trastornos del sistema nervioso                        | Muy frecuente  | Dolor de cabeza   |
|  | Frecuente      | Insomnio, somnolencia, mareos, parestesia, temblor  |
|  | Poco frecuente | Alteraciones del gusto, trastornos del sueño, síncope   |
|  | Rara           | Síndrome serotoninérgico  |
|  | Desconocida    | Discinesia, trastornos del movimiento, convulsiones, agitación/acatisia <sup>2</sup> psicomotora            |
| Trastornos oculares                                    | Poco frecuente | Midriasis, alteraciones visuales  |
| Trastornos del oído y del laberinto                    | Poco frecuente | Tinnitus  |
| Trastornos cardíacos                                   | Poco frecuente | Taquicardia   |
|  | Rara           | Bradycardia   |
|  | Desconocida    | Prolongación del QT del electrocardiograma<br>Arritmia ventricular incluida <i>torsade de pointes</i>       |
| Trastornos vasculares                                  | Desconocida    | Hipotensión ortostática   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos    | Frecuente      | Sinusitis, bostezos   |
|  | Poco frecuente | Epistaxis   |
| Trastornos gastrointestinales                          | Muy frecuente  | Nauseas   |
|  | Frecuente      | Diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca   |
|  | Poco frecuente | Hemorragias gastrointestinales (incluida hemorragia rectal)   |
| Trastornos hepatobiliares                              | Desconocida    | Hepatitis, pruebas de función hepática alteradas  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          | Frecuente      | Incremento de la sudoración   |
|  | Poco frecuente | Urticaria, alopecia, rash, prurito  |
|  | Desconocida    | Equimosis, angioedemas  |
| Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuente      | Artralgia, mialgia  |
| Trastornos renales y urinarios                         | Desconocida    | Retención urinaria  |

|   |                |   |
|---|----------------|---|
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                   | Frecuente      | Hombres: trastornos de la eyaculación, impotencia |
|   | Poco frecuente | Mujeres: metrorragia, menorragia                  |
|   | Desconocida    | Galactorrea Hombres: priapismo                    |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuente      | Fatiga, pirexia                                   |
|   | Poco frecuente | Edema   |

<sup>1</sup> Se han comunicado casos de ideas suicidas y conductas suicidas durante el tratamiento con escitalopram o poco después de la discontinuación del tratamiento (ver sección 4.4.)

<sup>2</sup> Las siguientes reacciones adversas se han comunicado para la clase terapéutica de los ISRSs

### Prolongación del intervalo QT

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT así como de arritmias ventriculares incluyendo *torsade de pointes*, predominantemente en mujeres, pacientes que presentaban hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardíaca (ver secciones *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo, Interacción con otros medicamentos y otras formas de administración, Sobredosis y Propiedades farmacodinámicas*).

### *Efectos de clase*

Los estudios epidemiológicos, realizados principalmente con pacientes mayores de 50 años, indican un mayor riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo que conduce a este riesgo es desconocido.

### *Síntomas de retirada durante la suspensión del tratamiento*

La suspensión del tratamiento con ISRS/IRSN (particularmente si se realiza de forma brusca), frecuentemente, conlleva síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitations, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. En general, estos efectos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto, se recomienda que se debería reducir la dosis gradualmente al suspender el tratamiento con escitalopram (ver secciones *Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

## **SOBREDOSIS**

### *Toxicidad*

Los datos clínicos en sobredosis de escitalopram son limitados y en muchos casos están implicadas sobredosis concomitantes de otros fármacos. En la mayoría de los casos no se han observado síntomas o han sido leves. Raramente se han observado casos fatales de sobredosis con escitalopram solo; la mayoría de los casos han implicado sobredosis con medicaciones concomitantes. Se han ingerido dosis entre 400 y 800 mg de escitalopram solo sin ningún síntoma grave.

### *Síntomas*

En los casos de sobredosis registrados con escitalopram, los síntomas observados incluyen principalmente los relacionados con el sistema nervioso central (desde mareos, temblor y agitación a casos raros de síndrome serotoninérgico, convulsiones y coma), el sistema gastrointestinal (náuseas/vómitos) y el sistema cardiovascular (hipotensión, taquicardia, prolongación del intervalo QT y arritmia) y estados del equilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, hiponatremia).

### *Administración*

No existe un antídoto específico. Establecer y mantener la permeabilidad de las vías aéreas, asegurar la oxigenación adecuada y la función respiratoria. Se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activo. El lavado gástrico se debe realizar lo antes posible tras la ingestión oral del medicamento. Se recomienda la monitorización de los signos vitales y cardíacos además de establecer las medidas de apoyo sintomático.

Es aconsejable realizar monitorización del ECG en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva/bradiarritmias, aquellos que estén tomando medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT, o en los que presenten alteraciones del metabolismo, por ejemplo pacientes con insuficiencia hepática.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777

## **PRESENTACIÓN Y ASPECTO DEL PRODUCTO**

ESCITANOVA 10 mg: Envase conteniendo blísters de PVC/PVdC/PVC+Aluminio conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos.

Aspecto: comprimidos blancos, elípticos, convexos y ranurados en ambas lados. Los comprimidos se pueden dividir en dosis iguales.

ESCITANOVA 20 mg: Envase conteniendo blísters de PVC/PVdC/PVC+Aluminio conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos.

Aspecto: comprimidos blancos, oblongos, convexos, ranurados en un lado y marcados con un “+” en el otro lado. Los comprimidos se pueden dividir en dosis iguales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar por debajo de 25°C, en su envase original. No utilizar después de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX

**IMPORTADO Y DISTRIBUÍDO POR:** CELNOVA ARGENTINA S.A.- Talcahuano 461/63 –  
Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina.

**Dirección Técnica:** María Laura Ciciliani - Farmacéutica

#### **ELABORACION, ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO:**

- **ATLANTIC PHARMA** – Producoes Farmaceuticas S.A., Rua da Tapada Grande, No2 –  
Abrunheira, Sintra – 2710-089 – Portugal
- **FARMALABOR**, Productos Farmaceuticos S.A. – Zona Industrial de Condeixa-a-  
Nova, Condeixa-a-Nova – P-3150-194 – Portugal

#### **ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO:**

- **CELNOVA ARGENTINA S.A** - Talcahuano 461 - Buenos Aires - República Argentina
- **ATLANTIC PHARMA** – Producoes Farmaceuticas S.A., Rua da Tapada Grande, No2 –  
Abrunheira, Sintra – 2710-089 – Portugal
- **FARMALABOR**, Productos Farmaceuticos S.A. – Zona Industrial de Condeixa-a-  
Nova, Condeixa-a-Nova – P-3150-194 – Portugal

Lote:

Vencimiento:

Fecha última revisión: Febrero 2016