LEXAPRO®
Lundbeck Brasil LTDA

Comprimidos Revestidos
10 mg, 15 mg, 20 mg

Solução Oral
20mg/mL

LEXAPRO®

Comprimidos Revestidos
10 mg, 15 mg, 20 mg

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
LEXAPRO®
Oxalato de Escitalopram

APRESENTAÇÕES
COMPRIMIDOS REVESTIDOS
USO ADULTO

ADMINISTRAÇÃO
VIA ORAL

LEXAPRO® 10 mg comprimidos está disponível em caixas de cartolina contendo 7, 30 ou 60 comprimidos.

LEXAPRO® 15 mg comprimidos está disponível em caixas de cartolina contendo 7 ou 30 comprimidos.

LEXAPRO® 20 mg comprimidos está disponível em caixas de cartolina contendo 30 comprimidos.

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
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
Nenhum protocolo convencional de estudos pré-clínicos foi conduzido com o escitalopram, já que estudos de similaridade quanto à toxicologia e toxicidade cinética, conduzidos em ratos com o escitalopram e o citalopram, demonstraram um perfil similar. Portanto, todas as informações do citalopram podem ser extrapoladas para o escitalopram.

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, resultando em repercussões hemodinâmicas (redução do fluxo coronário) e isquemia. No entanto, o mecanismo exato de cardiotoxicidade em ratos não é claro. 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 fosfolipídios em alguns tecidos, como nos pulmões, testículos e fígado, após o tratamento por períodos mais prolongados com escitalopram e citalopram em ratos. O efeito é reversível após o término do

tratamento. Achados no epidídimo e no fígado foram observados com exposições semelhantes ao do homem. O acúmulo de fosfolipídios (fosfolipidose) em animais tem sido observado e relacionado a muitos medicamentos anfifílicos catiônicos. Não se sabe se este fato possui algum significado clínico relevante para o homem.

No estudo de toxicidade do desenvolvimento em ratos, efeitos embriotóxicos (redução do peso fetal e retardo de ossificação reversível) foram observados após 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.

Dados de estudos em animais demonstraram que o citalopram, em níveis de exposição bem acima da exposição humana, induz uma redução nos índices de fertilidade e de gravidez, redução do número de implantações e de anormalidades do esperma. Não há dados animais relativos a esse aspecto disponíveis para o escitalopram.

ESTUDOS EM HUMANOS

EPISÓDIOS DEPRESSIVOS

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 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/dia[2]. 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 depressivos[2]. 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].

Na análise unificada de eficácia, o escitalopram produziu efeitos rápidos e duradouros num subgrupo de pacientes com transtorno depressivo maior (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)[3].

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[4].

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.

3) 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.

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

TRANSTORNO DE PÂNICO COM OU SEM AGORAFOBIA

Um total de 366 pacientes foi randomizado (placebo n=114, citalopram n=112 e escitalopram n=125) em um estudo duplo-cego de 10 semanas[1]. 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 antecipatória[1]. 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.

TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG)

Em um estudo de 8 semanas, multicêntrico, com doses flexíveis, placebo controlado, 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 social[1]. Em 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 escitalopram[2]. 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-prazo[1] (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 estudo[1] placebo controlado de 24 semanas de busca de dose eficaz e em um estudo placebo controlado de prevenção de recaídas[2] 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 (duplo-cego, placebo-controlado, randomizado). 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 recaptação 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 recaptação de serotonina mais eficaz.

O escitalopram é isento de afinidade, ou esta é muito baixa, por diversos receptores, o que inclui $5\text{-}HT_{1A}$, $5\text{-}HT_2$, dopaminérgicos D_1 e D_2, α_1, α_2-, β-adrenoreceptores, histaminérgico H_1, muscarínicos, colinérgicos, benzodiazepínicos e opioides.

A inibição da recaptação 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 recaptação de serotonina e, por conseguinte, nas propriedades farmacológicas do enantiômero S.

EFEITOS FARMACODINÂMICOS

Em um estudo duplo-cego, placebo controlado, de ECG em voluntários sadios, a alteração em relação ao início do QTc (correção Fridericia) foi de 4,3 ms (90%Cl 2,2-6,4) com uma dose de 10 mg/dia e 10,7 ms (90%Cl 8,6-12,8) com uma dose de 30 mg/dia (ver CONTRAINDICAÇÕES, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, REAÇÕES ADVERSAS E SUPERDOSE)

FARMACOCINÉTICA

ABSORÇÃO
A absorção é quase completa e independe da ingestão de alimentos (Tmax médio de 4 horas após dosagem múltipla). Tal como acontece com citalopram racêmico, a biodisponibilidade absoluta do escitalopram é esperado para ser aproximadamente 80%.

DISTRIBUIÇÃO
O volume de distribuição aparente (Vd,β/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.

LINEARIDADE
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 (classificação de Child-Pugh A e B), 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. (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. CONTRAINDICAÇÕES

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

O tratamento concomitante com IMAO (inibidores da monoaminoxidase) não-seletivos irreversíveis é contraindicado devido ao risco de síndrome serotoninérgica com agitação, tremor, hipertermia, etc. (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

O tratamento concomitante com pimozida é contraindicado.

A combinação de escitalopram com IMAO-A (ex.: moclobemida) reversíveis ou linezolida (IMAO não-seletivo reversível) é contraindicada devido ao risco de síndrome serotoninérgica. (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

O **LEXAPRO®** é contraindicado em pacientes diagnosticados com prolongamento do intervalo QT ou síndrome congênita do QT longo.

O **LEXAPRO®** é contraindicado em uso concomitante com medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT. (Ver "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS")

FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO
GRAVIDEZ

Categoria de risco B: Os dados clínicos da utilização de Lexapro durante a gravidez são limitados.

Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver ESTUDOS EM ANIMAIS).

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

Recém-nascidos devem ser observados se o uso maternal do escitalopram continuou até estágios mais avançados da gravidez, particularmente no terceiro trimestre. Se o escitalopram é usado até ou próximo ao dia do nascimento, efeitos de descontinuação no recém-nascido são possíveis.

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

As seguintes reações foram observadas nos recém-nascidos, após o uso de ISRS/ISRN nos últimos meses de gravidez: dificuldade respiratória, cianose, apneia, convulsões, instabilidade térmica, dificuldade de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiper-reflexia, tremor, agitação, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldade para dormir. Esses efeitos também podem ser indicativos de síndrome serotoninérgica ou retirada abrupta do medicamento durante a gravidez. Na maioria dos casos, tais complicações começam imediatamente ou brevemente (<24 horas) após o parto.

Dados epidemiológicos sugerem que o uso de ISRS durante a gravidez, especialmente no final da gravidez, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN). O risco observado foi aproximadamente de 5 casos a cada 1000 gestantes. Na população em geral 1 a 2 casos de HPPN ocorrem em cada 1000 gestantes.

Os dados observacionais indicam um risco aumentado (menos de 2 vezes) de hemorragia pós-parto após exposição a ISRS / IRSN no mês anterior ao nascimento (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, REAÇÕES ADVERSAS).

LACTAÇÃO

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.

FERTILIDADE

Estudos em animais mostraram que o citalopram pode afetar a qualidade do esperma (ver ESTUDOS EM ANIMAIS). Relatos de casos em humanos com alguns ISRSs mostraram que o efeito na qualidade do esperma é reversível. Até o momento não foi observado impacto na fertilidade humana.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os antidepressivos não devem ser usados no tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Comportamentos relacionados ao suicídio (tentativa de suicídio e pensamentos suicidas) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e raiva) foram mais frequentemente observados em estudos clínicos entre crianças e adolescentes tratados com antidepressivos em comparação com aqueles tratados com placebo. Se, com base na necessidade clínica, a decisão de tratar for tomada, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado quanto ao aparecimento de sintomas suicidas.

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

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
Os ISRS podem diminuir o limiar convulsivo. Aconselha-se precaução quando administrada com outros medicamentos capazes de diminuir o limiar convulsivo (antidepressivos, por exemplo (tricíclicos, ISRS) neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos butirofenonas) mefloquina, bupropiona e tramadol).
Descontinuar o escitalopram em paciente que apresente convulsões pela primeira vez ou se há um aumento na frequência das convulsões (em pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia). Evitar o uso dos ISRSs em pacientes com epilepsia instável e monitorar os pacientes com epilepsia controlada, sob orientação médica.

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.

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

SUICÍDIO/ PENSAMENTOS SUICIDAS OU PIORA CLÍNICA
A depressão está associada com um aumento dos pensamentos suicidas, atos de autoflagelação 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 **LEXAPRO®** 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, são conhecidos por apresentar um risco maior para tentativas de suicídio e devem ser monitorados cuidadosamente durante o tratamento antidepressivo. Uma meta-análise de ensaios clínicos controlados com placebo de medicamentos antidepressivos em pacientes adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de comportamento suicida com antidepressivos comparado com o placebo em pacientes com menos de 25 anos de idade. Deverá ser realizado monitoramento cuidadoso dos pacientes, em especial aqueles de alto risco. Eles deverão ter acompanhamento do tratamento, especialmente no início e após alterações de dose. Os doentes (e familiares dos doentes) devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar qualquer piora clínica, comportamento suicida ou pensamentos e mudanças incomuns no comportamento e buscar ajuda médica imediatamente se estes sintomas aparecerem.

ACATISIA/ AGITAÇÃO PSICOMOTORA
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 à 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.

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

HEMORRAGIA
Há relatos de sangramentos cutâneos anormais, tais como equimoses e púrpura, com o uso dos ISRSs. Os ISRS/IRSN podem aumentar o risco de hemorragia pós-parto (ver FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO; REAÇÕES ADVERSAS). 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 anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ticlopidina e dipiridamol), e em pacientes com conhecida tendência a sangramentos.
O uso concomitante com drogas anti-inflamatórias não-esteroidais (AINEs) pode aumentar a tendência a sangramentos (ver REAÇÕES ADVERSAS).

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

SÍNDROME SEROTONINÉRGICA
Recomenda-se precaução se o escitalopram for usado concomitantemente com medicamentos com efeitos serotoninérgicos, tais como triptanos (incluindo sumatriptano), opióides (incluindo tramadol) e triptofano. Em casos raros, a síndrome serotoninérgica sido relatada em pacientes em uso de ISRSs concomitantemente com medicamentos serotoninérgicos. Uma combinação de sintomas, como agitação, tremor, mioclonia e hipertermia pode indicar o desenvolvimento dessa condição. Se isso ocorrer, o tratamento com ISRS e os medicamentos serotoninérgicos, deve ser interrompido imediatamente e iniciado tratamento sintomático.

Em combinação com selegilina (inibidor irreversível da MAO-B), cuidado é requerido devido ao risco de síndrome serotoninérgica.

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).

SINTOMAS DE DESCONTINUAÇÃO
Sintomas de descontinuação quando o tratamento é interrompido são comuns, especialmente se a descontinuação for abrupta (ver (REAÇÕES ADVERSAS)). Em estudos clínicos, os eventos adversos durante a descontinuação do tratamento ocorreram em aproximadamente 25% dos pacientes tratados com escitalopram e 15% dos pacientes que tomaram placebo.

O risco de sintomas de descontinuação depende de vários fatores incluindo duração do tratamento, dose de terapia e a taxa de redução da dose. Tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia e sensações de choque elétrico), distúrbios do sono (incluindo insônia e sonhos vívidos), agitação ou ansiedade, náusea e/ou vômitos, tremor, confusão, sudorese, cefaleia, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e distúrbios visuais, são as reações mais comumente relatadas. Geralmente estes sintomas são leves a moderados, entretanto, em alguns pacientes podem ser de intensidade grave.

Eles geralmente ocorrem nos primeiros dias de descontinuação do tratamento, mas já houve relatos muito raros de sintomas em pacientes que inadvertidamente esqueceram uma dose. Geralmente, esses sintomas são autolimitados e normalmente desaparecem em 2 semanas, embora em alguns pacientes possam ser prolongados (2-3 meses ou mais). Sendo assim, recomenda-se que a dose do escitalopram seja reduzida gradualmente quando o tratamento for descontinuado durante um período de várias semanas ou meses, de acordo com a necessidade do paciente (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR).

DOENÇA CORONARIANA
Devido à limitada experiência clínica, recomenda-se cautela em pacientes com doença coronariana.

PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT
O escitalopram mostrou causar um aumento do prolongamento do intervalo QT dose-dependente. Casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular, incluindo Torsade de Pointes foram relatados durante o período de pós-comercialização do produto, predominantemente em pacientes do sexo feminino, com hipocalemia, ou com prolongamento QT ou com outras doenças cardíacas pré-existentes (ver CONTRAINDICAÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, REAÇÕES ADVERSAS, SUPERDOSE E PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS).

Recomenda-se precaução nos pacientes que apresentam bradicardia significativa, ou que sofreram infarto agudo do miocárdio recentemente ou com insuficiência cardíaca descompensada.

Distúrbios eletrolíticos como hipocalemia e hipomagnesemia aumentam o risco de arritmias malignas e devem ser tratados antes do início do tratamento com o escitalopram.

Uma revisão do ECG deve ser considerada antes do início do tratamento com o escitalopram nos pacientes que apresentam doença cardíaca estável.

Se ocorrerem sinais de arritmia cardíaca durante o tratamento com escitalopram o tratamento deve ser descontinuado e deve ser realizado um ECG.

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).

GLAUCOMA DE ÂNGULO FECHADO
Os ISRSs, inclusive o escitalopram, podem ter um efeito no tamanho da pupila resultando em midríase. Esse efeito midriático tem o potencial de reduzir o ângulo ocular, resultando num aumento da pressão intraocular e em glaucoma de ângulo fechado, especialmente em pacientes pré-dispostos. O escitalopram deve portanto ser utilizado com precaução em pacientes com glaucoma de ângulo fechado ou histórico de glaucoma.

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.

DURANTE O TRATAMENTO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, ATÉ SABER SE O LEXAPRO® AFETA VOCÊ. SUA HABILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS

COMBINAÇÕES CONTRAINDICADAS:

Inibidores Não-Seletivos Irreversíveis da MAO (Monoaminoxidase*)*
Foram registrados casos de reações graves em pacientes em uso de um ISRS combinado a um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) não-seletivo irreversível, e em pacientes que descontinuaram recentemente o tratamento com ISRSs e iniciaram o tratamento com IMAO (ver CONTRA-INDICAÇÕES). Em alguns casos os pacientes desenvolveram a síndrome serotoninérgica (ver REAÇÕES ADVERSAS).
O escitalopram é contraindicado em combinação com IMAOs irreversíveis não-seletivos. Iniciar o uso do escitalopram 14 dias após a suspensão do tratamento com um IMAO irreversível. Iniciar o tratamento com um IMAO irreversível não-seletivo no mínimo 7 dias após a suspensão do tratamento com escitalopram.

Pimozida
A coadministração de uma dose única de 2 mg de pimozida a indivíduos tratados com citalopram racêmico (40 mg/ dia por 11 dias) causou aumento no AUC e C_{max} da pimozida, embora não consistentemente ao longo do estudo. A coadministração de pimozida e citalopram resultou num aumento significativo do intervalo QTc de aproximadamente 10

ms. Devido à interação observada com uma dose baixa de pimozida, a administração concomitante de escitalopram e pimozida é contraindicada.

Inibidor Seletivo Reversível da MAO-A (Moclobemida)
Devido ao risco de síndrome serotoninérgica, a combinação de escitalopram com inibidores da MAO-A, como a moclobemida, é contraindicada (ver CONTRAINDICAÇÕES). Se a combinação for considerada necessária, deve ser iniciado com a dose mínima recomendada e a monitoração clínica deve ser reforçada.

Inibidor Não- Seletivo Reversível da MAO (Linezolida)
O antibiótico linezolida é um inibidor não- seletivo reversível da MAO e não seve ser administrado em pacientes em tratamento com o escitalopram. Se a combinação for considerada necessária, deve ser iniciado com a dose mínima recomendada e sob monitoração clínica (ver CONTRAINDICAÇÕES).

Inibidor Seletivo Irreversível da MAO-B (Selegilina)
Em combinação com selegilina (inibidor irreversível da MAO-B), recomenda-se cautela devido ao risco de síndrome serotoninérgica. Doses de selegilina até 10 mg diárias foram coadministradas com segurança associadas ao escitalopram.

Prolongamento do Intervalo QT
Não foram realizados estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos entre o escitalopram e outros medicamentos que prolongam o intervalo QT. Entretanto, não se pode descartar um efeito aditivo entre esses medicamentos e o citalopram. Desta forma, a coadministração do citalopram e medicamentos que prolongam o intervalo QT, como antiarrítmicos Classes IA e III, antipsicóticos (ex.: derivados da fenotiazina, pimozida e haloperidol), antidepressivos tricíclicos, alguns agentes antimicrobianos (ex.: esparfloxacino, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina e antimaláricos particularmente halofantrina), alguns anti-histamínicos (astemizol e mizolastina) etc., é contraindicado

COMBINAÇÕES QUE EXIGEM PRECAUÇÃO QUANDO UTILIZADAS:

Drogas de ação serotoninérgica
A administração concomitante com outras drogas de ação serotoninérgica como por ex. opióides (incluindo tramadol) e triptanos (incluindo sumatriptano) pode levar ao aparecimento da síndrome serotoninérgica.

Medicamentos que diminuem o limiar convulsivo
ISRSs podem diminuir o limiar convulsivo. Recomenda-se cautela no uso concomitante do escitalopram e outros medicamentos capazes de diminuir o limiar convulsivo (por ex., antidepressivos (tricíclicos), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos e butirofenonas), mefloquina, bupropiona e tramadol).

Lítio, Triptofano
Houve relatos de aumento de reações quando foram administrados ISRSs concomitantemente com lítio ou triptofano, sendo assim, o uso concomitante de ISRSs com essas drogas deve realizado sob orientação médica.

Erva De São João
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).

Hemorragia
Alterações nos efeitos anticoagulantes podem ocorrer quando o escitalopram é combinado com anticoagulantes orais. Pacientes em uso de anticoagulantes orais devem ter a coagulação monitorada cuidadosamente quando o tratamento com o escitalopram for iniciado ou interrompido (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
O uso concomitante de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) pode aumentar tendências hemorrágicas (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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.

Medicamentos indutores de hipocalemia/ hipomagnesemia
Recomenda-se precaução no uso concomitante com medicamentos indutores de hipocalemia/ hipomagnesemia, uma vez que estas condições aumentam o risco de arritmias malignas (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do escitalopram

O metabolismo do escitalopram é mediado principalmente pela enzima CYP2C19. As enzimas CYP3A4 e 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 30 mg diárias (inibidor da CYP2C19) resulta em um aumento das concentrações plasmáticas de escitalopram de aproximadamente 50%.
A administração concomitante de escitalopram com a cimetidina 400 mg 2 vezes ao dia (inibidor de enzimas de potência moderada) resultou em um aumento das concentrações plasmáticas de escitalopram de aproximadamente 70%. Recomenda-se precaução na administração concomitante de escitalopram e cimetidina. Pode ser necessário um ajuste da dose.
É necessário cautela na administração concomitante de escitalopram com inibidores da CYP2C19 (por ex.: omeprazol, azomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) ou cimetidina. Poderá ser necessária a redução da dose do escitalopram baseada na monitoração dos efeitos colaterais durante o tratamento concomitante.

Efeito do escitalopram na farmacocinética de outros medicamentos
O escitalopram é um inibidor moderado da enzima CYP2D6. Quando coadministrado com medicamentos cuja metabolização seja catalisada por esta enzima e cujo índice terapêutico é estreito, por exemplo, flecainida, propafenona e metoprolol (quando usados para tratamento de insuficiência cardíaca), ou alguns medicamentos que agem no sistema nervoso central e que são metabolizados principalmente pela CYP2D6, por exemplo antidepressivos como a desipramina, clomipramina e nortriptilina ou antipsicóticos como a risperidona, tioridazina e o haloperidol. Pode ser necessário o ajuste da dose. A administração concomitante com a desipramina ou metoprolol (substratos da CYP2D6) resultou em um aumento dobrado dos níveis plasmáticos destes medicamentos. Estudos *in vitro* demonstraram que o escitalopram poderá também causar uma leve inibição da CYP2C19. Recomenda-se cautela no uso concomitante de medicamentos que são metabolizados pela CYP2C19.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Guardar o **LEXAPRO®** em temperatura ambiente (entre 15º C a 30 ºC).
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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

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
A segurança de doses acima de 20 mg não foi demonstrada.

TRATAMENTO DA DEPRESSÃO E PREVENÇÃO DE RECAÍDAS
A dose usual é de 10 mg diários. Dependendo da resposta individual, a dose pode ser aumentada até o máximo de 20 mg diários. Usualmente 2-4 semanas são necessárias para obter uma resposta antidepressiva. Após remissão dos sintomas, tratamento por pelo menos 6 meses é requerido para 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 3 meses. O tratamento é de longa duração.

TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL (FOBIA SOCIAL)
A dose usual é de 10 mg diários. Para o alívio dos sintomas são necessárias de 02 a 04 semanas de tratamento, geralmente. Dependendo da resposta individual, pode ser reduzida para 5mg diários ou aumentada até um máximo de 20 mg diários.

O Transtorno de Ansiedade Social é uma doença crônica, e recomenda-se o tratamento por um período de 03 meses para a consolidação da resposta. O tratamento de longo prazo foi avaliado por 6 meses e pode ser considerado para a prevenção de recaídas; os benefícios do tratamento devem ser reavaliados regularmente.
O Transtorno de Ansiedade Social é uma terminologia bem definida de diagnóstico de uma doença específica, e não deve ser confundido com timidez excessiva. A farmacoterapia somente é indicada se a doença interferir significativamente nas atividades sociais e profissionais.
Não há dados comparativos entre a farmacoterapia e a terapia cognitiva comportamental. A farmacoterapia é parte da estratégia terapêutica global.

TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG)
A dose inicial usual é de 10mg diários. Dependendo da resposta individual do paciente, a dose pode ser aumentada para um máximo de 20 mg diários.
Recomenda-se um tratamento pelo período de 3 meses para a consolidação da resposta. O tratamento de respondedores por um período de 6 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 OBSESSIVO COMPULSIVO (TOC)
A dose usual é de 10 mg diários. Dependendo da resposta individual, decrescer a dose para 5 mg diários ou aumentar até um máximo de 20 mg diários.
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. Os benefícios do tratamento e a dose devem ser reavaliados regularmente.

PACIENTES IDOSOS (> 65 ANOS DE IDADE)
Considerar a dosagem inicial de 5 mg uma vez ao dia. Dependendo da resposta individual do paciente a dose poderá ser aumentada até 10 mg diariamente. (ver FARMACOCINÉTICA).
A eficácia de **LEXAPRO®** no tratamento do Transtorno de Ansiedade Social não foi estudada em pacientes idosos.

CRIANÇAS E ADOLESCENTES (<18 ANOS)
LEXAPRO® não deve ser usado no tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

ESTE MEDICAMENTO NÃO É RECOMENDADO EM CRIANÇAS

FUNÇÃO RENAL REDUZIDA
Não é necessário ajuste da dose em pacientes com disfunção renal leve ou moderada. Recomenda-se cautela em pacientes com a função renal gravemente reduzida (clearance de creatinina < 30 ml/min.) (ver FARMACOCINÉTICA).

FUNÇÃO HEPÁTICA REDUZIDA
Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg diários durante as 2 primeiras semanas do tratamento em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado. Dependendo da resposta individual de cada paciente, aumentar para 10 mg diários. Recomenda-se cautela e cuidados extras na titulação da dose em pacientes com comprometimento hepático severo (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 diários durante as primeiras 2 semanas de tratamento. Dependendo da resposta individual de cada paciente, aumentar a dose para 10 mg diários (ver FARMACOCINÉTICA).

DURAÇÃO DO TRATAMENTO
A duração do tratamento varia de indivíduo para indivíduo, mas geralmente tem duração mínima de aproximadamente 6 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.

SINTOMAS DE DESCONTINUAÇÃO
A interrupção abrupta do tratamento deve ser evitada. Ao interromper o tratamento com o **LEXAPRO®**, reduzir gradualmente a dose durante um período de 01 a 02 semanas, para evitar possíveis sintomas de descontinuação (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e REAÇÕES ADVERSAS). Se reações intoleráveis ocorrerem após a redução da dose ou interrupção do tratamento, o retorno da dose anteriormente prescrita pode ser considerado. Em seguida, o médico pode continuar reduzindo a dose, porém mais gradualmente.

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 frequentes durante a primeira ou segunda semana de tratamento e, geralmente, diminuem de intensidade e frequência 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 frequência.

As frequências foram retiradas dos estudos clínicos; não são corrigidas pelo placebo. As frequências 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	Comum	Incomum	Raro	Desconhecido
Distúrbios sanguíneos 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, aumento do peso	Perda de peso		Hiponatremia, anorexia[1]
Distúrbios psiquiátricos		Ansiedade, inquietude, sonhos anormais, diminuição da libido, anorgasmia feminina	Bruxismo, agitação, irritabilidade, ataques de pânico, estado confusional	Agressividade, despersonalização, alucinações	Mania, ideação suicida, comportamento suicida[2]
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Insônia, sonolência, tonturas, parestesias, tremores	Alterações do paladar e no sono, síncope	Síndrome serotoninérgica	Discinesia, desordens do movimento, convulsões, agitação psicomotora/ acatisia[1]
Distúrbios de visão			Midríase, distúrbios visuais		
Distúrbios de audição			Tinitus		
Distúrbios Cardíacos			Taquicardia	Bradicardia	Intervalo QT prolongado no ECG, arritmia ventricular incluindo Torsade de Pointes
Distúrbios vasculares					Hipotensão ortostática
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Sinusite, bocejo	Epistaxe		
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Diarreia, constipação, vômitos, boca seca	Hemorragia gastrointestinal (inclui hemorragia retal)		
Distúrbios hepatobiliares					Hepatite, alterações nos testes de função hepática
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Aumento da sudorese	Urticária, alopecia, eritema (rash), prurido		Equimoses, angioedemas
Distúrbios dos tecidos musculoesqueléticos e conectivos		Artralgias, mialgias			
Distúrbios renais e urinários					Retenção urinária
Distúrbios do sistema reprodutor e mama		Homens: distúrbios da ejaculação e impotência	Mulheres: metrorragia, menorragia		Galactorréia Mulheres: hemorragia pós-parto[3] Homens: priapismo
Distúrbios gerais e problemas no local de administração		Fadiga, pirexia	Edema		

[1] Estes eventos têm sido relatados para a classe terapêutica dos ISRSs.

[2] Os casos de ideação suicida e comportamentos suicidas foram relatados durante a terapia com escitalopram ou logo após a descontinuação do tratamento.

[3] Este evento foi relatado para a classe terapêutica de ISRS/IRSN (ver FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO; REAÇÕES ADVERSAS).

Prolongamento do Intervalo QT
Casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular, o que inclui Torsade de Pointes, foram relatados durante o período de comercialização, predominantemente em pacientes do sexo feminino, com hipocalemia ou com prolongamento do intervalo QT pré-existente causado por outras doenças cardíacas (ver CONTRAINDICAÇÕES, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, REAÇÕES ADVERSAS, SUPERDOSE E PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS).

Efeitos de Classe
Estudos epidemiológicos, conduzidos principalmente em pacientes com 50 anos de idade e mais velhos, mostra um aumento do risco de fraturas ósseas em doentes tratados com ISRS e ADT. O mecanismo que leva a este risco é desconhecido.

Sintomas de descontinuação observados na interrupção do tratamento
É comum que a descontinuação dos ISRS/IRSN (particularmente quando abrupta) cause sintomas de descontinuação. Tonturas, alterações sensoriais (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, cefaleia, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e alterações visuais são as reações mais comumente relatadas. Geralmente, esses eventos são de intensidade leve a moderada e autolimitados, 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).

Notificação de suspeita de evento adverso
A notificação de suspeita de eventos adversos de medicamentos após a sua aprovação é importante. Ela permite o monitoramento contínuo do balanço benefício/ risco do medicamento. Os profissionais de saúde devem relatar qualquer suspeita de evento adverso via Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária, conforme descrito abaixo:

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Toxicidade
Os dados clínicos sobre superdose com escitalopram são limitados e muitos casos envolvem overdoses concomitantes a outras drogas. Na maioria dos casos leves ou sem sintomas têm sido relatados. Os casos fatais de overdose escitalopram foram raramente relatados com escitalopram sozinho, a maioria dos casos envolveu overdose de medicamentos concomitantes. Doses entre 400 e 800 mg de escitalopram já foram ingeridas sem qualquer sintoma grave.

Sintomas
Os sintomas vistos em overdose de escitalopram incluem sintomas relacionados principalmente ao sistema nervoso central (variando de tontura, tremor e agitação de raros casos de síndrome serotoninérgica, convulsão e coma), o sistema gastrointestinal (náuseas / vômitos) e o sistema cardiovascular (taquicardia, hipotensão, prolongamento do intervalo QT e arritmia) e equilíbrio das condições eletrolíticas (hipocalemia, hiponatremia).

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.

É recomendável o monitoramento do ECG em casos de superdose, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva/ bradiarritmias, em pacientes que utilizam concomitantemente medicamentos que prolongam o intervalo QT ou com alteração de metabolismo (p. ex. insuficiência hepática).

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

DIZERES LEGAIS

Reg. MS n° 1.0475.0044.004-4
1.0475.0044.008-7
1.0475.0044.026-5
1.0475.0044.027-3
1.0475.0044.029-1
1.0475.0044.031-1

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

REG_00048050 v.9.0
REG_00048054 v.9.0

LEXAPRO®

Solução Oral
20mg/mL

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
LEXAPRO®
Oxalato de Escitalopram

APRESENTAÇÃO
SOLUÇÃO ORAL

USO ADULTO

ADMINISTRAÇÃO
VIA ORAL

LEXAPRO® Gotas 20 mg/ml é apresentado em cartuchos de cartolina contendo 1 frasco conta gotas de vidro âmbar de 15ml.

COMPOSIÇÃO
Cada 1 ml (20 gotas) do **LEXAPRO®** Gotas contém 25,55 mg de oxalato de escitalopram, equivalente a 20 mg de escitalopram base, a substância ativa desse medicamento.
Contém os excipientes: galato de propila, ácido cítrico, hidróxido de sódio e água. Este produto também contém pequenas quantidades de álcool, menos que 100 mg por dose (cada gota contém 4,7 mg de álcool etílico).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
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
Nenhum protocolo convencional de estudos pré-clínicos foi conduzido com o escitalopram, já que estudos de similaridade quanto à toxicologia e toxicidade cinética, conduzidos em ratos com o escitalopram e o citalopram, demonstraram um perfil similar. Portanto, todas as informações do citalopram podem ser extrapoladas para o escitalopram.

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, resultando em repercussões hemodinâmicas (redução do fluxo coronário) e isquemia. No entanto, o mecanismo exato de cardiotoxicidade em ratos não é claro. 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 fosfolipídios em alguns tecidos, como nos pulmões, testículos e fígado, após o tratamento por períodos mais prolongados com escitalopram e citalopram em ratos. O efeito é reversível após o término do tratamento. Achados no epidídimo e no fígado foram observados com exposições semelhantes à do homem. O acúmulo de fosfolipídios (fosfolipidose) em animais tem sido observado e relacionado a muitos medicamentos anfifílicos catiônicos. Não se sabe se este fato possui algum significado clínico relevante para o homem.

No estudo de toxicidade do desenvolvimento em ratos, efeitos embriotóxicos (redução do peso fetal e retardo de ossificação reversível), foram observados após 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.

Dados de estudos em animais demonstraram que o citalopram, em níveis de exposição bem acima da exposição humana, induz uma redução nos índices de fertilidade e de gravidez, redução do número de implantações e de anormalidades do esperma. Não há dados animais relativos a esse aspecto disponíveis para o escitalopram.

ESTUDOS EM HUMANOS

EPISÓDIOS DEPRESSIVOS

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/dia[2]. 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 depressivos[2]. 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].

Na análise unificada de eficácia, o escitalopram produziu efeitos rápidos e duradouros num subgrupo de pacientes com transtorno depressivo maior (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)[3].

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[4].

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.

3) 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.

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

TRANSTORNO DE PÂNICO COM OU SEM AGORAFOBIA

Um total de 366 pacientes foi randomizado (placebo n=114, citalopram n=112 e escitalopram n=125) em um estudo duplo-cego de 10 semanas[1]. 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 antecipatória[1]. 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.

TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG)

Em um estudo de 8 semanas, multicêntrico, com doses flexíveis, placebo controlado, 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 social[1]. Em 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 escitalopram[2]. 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-prazo[1] (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 estudo[1] placebo controlado de 24 semanas de busca de dose eficaz e em um estudo placebo controlado de prevenção de recaídas[2] 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 (duplo-cego, placebo-controlado, randomizado). 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 recaptação 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 recaptação de serotonina mais eficaz.

O escitalopram é isento de afinidade, ou esta é muito baixa, por diversos receptores, o que inclui $5\text{-}HT_{1A}$, $5\text{-}HT_2$, dopaminérgicos D_1 e D_2, α_1, α_2-, β-adrenoreceptores, histaminérgico H_1, muscarínicos, colinérgicos, benzodiazepínicos e opioides.

A inibição da recaptação 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 recaptação de serotonina e, por conseguinte, nas propriedades farmacológicas do enantiômero S.

EFEITOS FARMACODINÂMICOS

Em um estudo duplo-cego, placebo controlado, de ECG em voluntários sadios, a alteração em relação ao início do QTc (correção Fridericia) foi de 4,3 ms (90%Cl 2,2-6,4) com uma dose de 10 mg/dia e 10,7 ms (90%Cl 8,6-12,8) com uma dose de 30 mg/dia (ver CONTRAINDICAÇÕES, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, REAÇÕES ADVERSAS E SUPERDOSE)

FARMACOCINÉTICA

ABSORÇÃO
A absorção é quase completa e independe da ingestão de alimentos (Tmax médio de 4 horas após dosagem múltipla). Tal como acontece com citalopram racêmico, a biodisponibilidade absoluta do escitalopram é esperado para ser aproximadamente 80%.

DISTRIBUIÇÃO
O volume de distribuição aparente (Vd,β/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 (T1/2β) após doses múltiplas é de cerca de 30 horas, e o *clearance* plasmático oral (Cloral) 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.

LINEARIDADE
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 (classificação de Child-Pugh A e B), 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. (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. CONTRAINDICAÇÕES

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

O tratamento concomitante com IMAO (inibidores da monoaminoxidase) não-seletivos irreversíveis é contraindicado devido ao risco de síndrome serotoninérgica com agitação, tremor, hipertermia, etc. (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

O tratamento concomitante com pimozida é contraindicado.

A combinação de escitalopram com IMAO-A (ex.: moclobemida) reversíveis ou linezolida (IMAO não-seletivo reversível) é contraindicada devido ao risco de síndrome serotoninérgica (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

O **LEXAPRO®** é contraindicado em pacientes diagnosticados com prolongamento do intervalo QT ou síndrome congênita do QT longo.

O **LEXAPRO®** é contraindicado em uso concomitante com medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT (Ver "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS")

FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

GRAVIDEZ

Categoria de risco B: Os dados clínicos da utilização de Lexapro durante a gravidez são limitados.

Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver ESTUDOS EM ANIMAIS)

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

Recém-nascidos devem ser observados se o uso maternal do escitalopram continuou até estágios mais avançados da gravidez, particularmente no terceiro trimestre. Se o escitalopram é usado até ou próximo ao dia do nascimento, efeitos de descontinuação no recém-nascido são possíveis.

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

As seguintes reações foram observadas nos recém-nascidos, após o uso de ISRS/ISRN nos últimos meses de gravidez: dificuldade respiratória, cianose, apneia, convulsões, instabilidade térmica, dificuldade de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiper-reflexia, tremor, agitação, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldade para dormir. Esses efeitos também podem ser indicativos de síndrome serotoninérgica ou retirada abrupta do medicamento durante a gravidez. Na maioria dos casos, tais complicações começam imediatamente ou brevemente (<24 horas) após o parto.

Dados epidemiológicos sugerem que o uso de ISRS durante a gravidez, especialmente no final da gravidez, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN). O risco observado foi aproximadamente de 5 casos a cada 1000 gestantes. Na população em geral 1 a 2 casos de HPPN ocorrem em cada 1000 gestantes.

Os dados observacionais indicam um risco aumentado (menos de 2 vezes) de hemorragia pós-parto após exposição a ISRS / IRSN no mês anterior ao nascimento (ver: ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, REAÇÕES ADVERSAS).

LACTAÇÃO

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.

FERTILIDADE

Estudos em animais mostraram que o citalopram pode afetar a qualidade do esperma (ver ESTUDOS EM ANIMAIS). Relatos de casos em humanos com alguns ISRSs mostraram que o efeito na qualidade do esperma é reversível. Até o momento não foi observado impacto na fertilidade humana.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os antidepressivos não devem ser usados no tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Comportamentos relacionados ao suicídio (tentativa de suicídio e pensamentos suicidas) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e raiva) foram mais frequentemente observados em estudos clínicos entre crianças e adolescentes tratados com antidepressivos em comparação com aqueles tratados com placebo. Se, com base na necessidade clínica, a decisão de tratar for tomada, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado quanto ao aparecimento de sintomas suicidas.

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

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
Os ISRS podem diminuir o limiar convulsivo. Aconselha-se precaução quando administrada com outros medicamentos capazes de diminuir o limiar convulsivo (antidepressivos, por exemplo (tricíclicos, ISRS) neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos butirofenonas) mefloquina, bupropiona e tramadol).
Descontinuar o escitalopram em paciente que apresente convulsões pela primeira vez ou se há um aumento na frequência das convulsões (em pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia). Evitar o uso dos ISRSs em pacientes com epilepsia instável e monitorar os pacientes com epilepsia controlada, sob orientação médica.

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.

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

SUICÍDIO/ PENSAMENTOS SUICIDAS OU PIORA CLÍNICA
A depressão está associada com um aumento dos pensamentos suicidas, atos de autoflagelação 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 **LEXAPRO®** 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, são conhecidos por apresentar um risco maior para tentativas de suicídio e devem ser monitorados cuidadosamente durante o tratamento antidepressivo. Uma meta-análise de ensaios clínicos controlados com placebo de medicamentos antidepressivos em pacientes adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de comportamento suicida com antidepressivos comparado com o placebo em pacientes com menos de 25 anos de idade. Deverá ser realizado monitoramento cuidadoso dos pacientes, em especial aqueles de alto risco. Eles deverão ter acompanhamento do tratamento, especialmente no início e após alterações de dose. Os doentes (e familiares dos doentes) devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar qualquer piora clínica, comportamento suicida ou pensamentos e mudanças incomuns no comportamento e buscar ajuda médica imediatamente se estes sintomas aparecerem.

ACATISIA/ AGITAÇÃO PSICOMOTORA
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 à 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.

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

HEMORRAGIA
Há relatos de sangramentos cutâneos anormais, tais como equimoses e púrpura, com o uso dos ISRSs. Os ISRS/IRSN podem aumentar o risco de hemorragia pós-parto (ver FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO; REAÇÕES ADVERSAS). 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 anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ticlopidina e dipiridamol), e em pacientes com conhecida tendência a sangramentos.
O uso concomitante com drogas anti-inflamatórias não-esteroidais (AINEs) pode aumentar a tendência a sangramentos (ver REAÇÕES ADVERSAS).

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

SÍNDROME SEROTONINÉRGICA
Recomenda-se precaução se o escitalopram for usado concomitantemente com medicamentos com efeitos serotoninérgicos, tais como triptanos (incluindo o sumatriptano), opióides (incluindo o tramadol) e triptofano. Em casos raros, a síndrome serotoninérgica sido relatada em pacientes em uso de ISRSs concomitantemente com medicamentos serotoninérgicos. Uma combinação de sintomas, como agitação, tremor, mioclonia e hipertermia pode indicar o desenvolvimento dessa condição. Se isso ocorrer, o tratamento com ISRS e os medicamentos serotoninérgicos, deve ser interrompido imediatamente e iniciado tratamento sintomático.

Em combinação com selegilina (inibidor irreversível da MAO-B), cuidado é requerido devido ao risco de síndrome serotoninérgica.

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).

SINTOMAS DE DESCONTINUAÇÃO
Sintomas de descontinuação quando o tratamento é interrompido são comuns, especialmente se a descontinuação for abrupta (ver (REAÇÕES ADVERSAS)). Em estudos clínicos, os eventos adversos durante a descontinuação do tratamento ocorreram em aproximadamente 25% dos pacientes tratados com escitalopram e 15% dos pacientes que tomaram placebo.

O risco de sintomas de descontinuação depende de vários fatores incluindo duração do tratamento, dose de terapia e a taxa de redução da dose. Tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia e sensações de choque elétrico), distúrbios do sono (incluindo insônia e sonhos vívidos), agitação ou ansiedade, náusea e/ou vômitos, tremor, confusão, sudorese, cefaleia, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e distúrbios visuais, são as reações mais comumente relatadas. Geralmente estes sintomas são leves a moderados, entretanto, em alguns pacientes podem ser de intensidade grave.
Eles geralmente ocorrem nos primeiros dias de descontinuação do tratamento, mas já houve relatos muito raros de sintomas em pacientes que inadvertidamente esqueceram uma dose. Geralmente, esses sintomas. São autolimitados e normalmente desaparecem em 2 semanas, embora em alguns pacientes possam ser prolongados (2-3 meses ou mais). Sendo assim, recomenda-se que a dose do escitalopram seja reduzida gradualmente quando o tratamento for descontinuado durante um período de várias semanas ou meses, de acordo com a necessidade do paciente (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR).

DOENÇA CORONARIANA
Devido à limitada experiência clínica, recomenda-se cautela em pacientes com doença coronariana.

PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT
O escitalopram mostrou causar um aumento do prolongamento do intervalo QT dose-dependente. Casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular, incluindo Torsade de Pointes foram relatados durante o período de pós-comercialização do produto, predominantemente em pacientes do sexo feminino, com hipocalemia, ou com prolongamento QT ou com outras doenças cardíacas pré-existentes (ver CONTRAINDICAÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, REAÇÕES ADVERSAS, SUPERDOSE E PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS).

Recomenda-se precaução nos pacientes que apresentam bradicardia significativa, ou que sofreram infarto agudo do miocárdio recentemente ou com insuficiência cardíaca descompensada.

Distúrbios eletrolíticos como hipocalemia e hipomagnesemia aumentam o risco de arritmias malignas e devem ser tratados antes do início do tratamento com o escitalopram.

Uma revisão do ECG deve ser considerada antes do início do tratamento com o escitalopram nos pacientes que apresentam doença cardíaca estável.

Se ocorrerem sinais de arritmia cardíaca durante o tratamento com escitalopram o tratamento deve ser descontinuado e deve ser realizado um ECG.

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).

GLAUCOMA DE ÂNGULO FECHADO
Os ISRSs, inclusive o escitalopram, podem ter um efeito no tamanho da pupila resultando em midríase. Esse efeito midriático tem o potencial de reduzir o ângulo ocular, resultando num aumento da pressão intraocular e em glaucoma de ângulo fechado, especialmente em pacientes pré-dispostos. O escitalopram deve portanto ser utilizado com precaução em pacientes com glaucoma de ângulo fechado ou histórico de glaucoma.

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.

DURANTE O TRATAMENTO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, ATÉ SABER SE O LEXAPRO AFETA VOCÊ. SUA HABILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS

COMBINAÇÕES CONTRAINDICADAS:

Inibidores Não-Seletivos Irreversíveis da MAO (Monoaminoxidase*)*
Foram registrados casos de reações graves em pacientes em uso de um ISRS combinado a um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) não-seletivo irreversível, e em pacientes que descontinuaram recentemente o tratamento com ISRSs e iniciaram o tratamento com IMAO (ver CONTRA-INDICAÇÕES). Em alguns casos os pacientes desenvolveram a síndrome serotoninérgica (ver REAÇÕES ADVERSAS).
O escitalopram é contraindicado em combinação com IMAOs irreversíveis não-seletivos. Iniciar o uso do escitalopram 14 dias após a suspensão do tratamento com um IMAO irreversível. Iniciar o tratamento com um IMAO irreversível não-seletivo no mínimo 7 dias após a suspensão do tratamento com escitalopram.

Pimozida
A coadministração de uma dose única de 2mg de pimozida a indivíduos tratados com citalopram racêmico (40 mg/ dia por 11 dias) causou aumento no AUC e Cmax da pimozida, embora não consistentemente ao longo do estudo. A coadministração de pimozida e citalopram resultou num aumento significativo do intervalo QTc de aproximadamente 10 ms. Devido à interação observada com uma dose baixa de pimozida, a administração concomitante de escitalopram e pimozida é contraindicada.

Inibidor Seletivo Reversível da MAO-A (Moclobemida)
Devido ao risco de síndrome serotoninérgica, a combinação de escitalopram com inibidores da MAO-A, como a moclobemida, é contraindicada (ver CONTRAINDICAÇÕES). Se a combinação for considerada necessária, deve ser iniciado com a dose mínima recomendada e a monitoração clínica deve ser reforçada.

Inibidor Não- Seletivo Reversível da MAO (Linezolida)
O antibiótico linezolida é um inibidor não- seletivo reversível da MAO e não seve ser administrado em pacientes em tratamento com o escitalopram. Se a combinação for considerada necessária, deve ser iniciado com a dose mínima recomendada e sob monitoração clínica (ver CONTRAINDICAÇÕES).

Inibidor Seletivo Irreversível da MAO-B (Selegilina)
Em combinação com selegilina (inibidor irreversível da MAO-B), recomenda-se cautela devido ao risco de síndrome serotoninérgica. Doses de selegilina até 10mg diárias foram coadministradas com segurança associadas ao escitalopram.

Prolongamento do Intervalo QT
Não foram realizados estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos entre o escitalopram e outros medicamentos que prolongam o intervalo QT. Entretanto, não se pode descartar um efeito aditivo entre esses medicamentos e o citalopram. Desta forma, a coadministração do citalopram e medicamentos que prolongam o intervalo QT, como antiarrítmicos Classes IA e III, antipsicóticos (ex.: derivados da fenotiazina, pimozida e haloperidol), antidepressivos tricíclicos, alguns agentes antimicrobianos (ex.: esparfloxacino, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina e antimaláricos particularmente halofantrina), alguns anti-histamínicos (astemizol e mizolastina) etc., é contraindicado.

COMBINAÇÕES QUE EXIGEM PRECAUÇÃO QUANDO UTILIZADAS:

Drogas de ação serotoninérgica
A administração concomitante com outras drogas de ação serotoninérgica como por ex. opióides (incluindo tramadol) e triptanos (incluindo sumatriptano) podem levar ao aparecimento da síndrome serotoninérgica.

Medicamentos que diminuem o limiar convulsivo
ISRSs podem diminuir o limiar convulsivo. Recomenda-se cautela no uso concomitante do escitalopram e outros medicamentos capazes de diminuir o limiar convulsivo (por ex., antidepressivos (tricíclicos), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos e butirofenonas), mefloquina, bupropiona e tramadol).

Lítio, Triptofano
Houve relatos de aumento de reações quando foram administrados ISRSs concomitantemente com lítio ou triptofano, sendo assim, o uso concomitante de ISRSs com essas drogas deve realizado sob orientação médica.

Erva De São João
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).

Hemorragia
Alterações nos efeitos anticoagulantes podem ocorrer quando o escitalopram é combinado com anticoagulantes orais. Pacientes em uso de anticoagulantes orais devem ter a coagulação monitorada cuidadosamente quando o tratamento com o escitalopram for iniciado ou interrompido (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
O uso concomitante de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) pode aumentar tendências hemorrágicas (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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.

Medicamentos indutores de hipocalemia/ hipomagnesemia
Recomenda-se precaução no uso concomitante com medicamentos indutores de hipocalemia/ hipomagnesemia, uma vez que estas condições aumentam o risco de arritmias malignas (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do escitalopram

O metabolismo do escitalopram é mediado principalmente pela enzima CYP2C19. As enzimas CYP3A4 e 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 30 mg diárias (inibidor da CYP2C19) resulta em um aumento das concentrações plasmáticas de escitalopram de aproximadamente 50%.
A administração concomitante de escitalopram com a cimetidina 400 mg 2 vezes ao dia (inibidor de enzimas de potência moderada) resultou em um aumento das concentrações plasmáticas de escitalopram de aproximadamente 70%. Recomenda-se precaução na administração concomitante de escitalopram e cimetidina. Pode ser necessário um ajuste da dose.
É necessário cautela na administração concomitante de escitalopram com inibidores da CYP2C19 (por ex.: omeprazol, esomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) ou cimetidina. Poderá ser necessária a redução da dose do escitalopram baseada na monitoração dos efeitos colaterais durante o tratamento concomitante.

Efeito do escitalopram na farmacocinética de outros medicamentos
O escitalopram é um inibidor moderado da enzima CYP2D6. Quando coadministrado com medicamentos cuja metabolização seja catalisada por esta enzima e cujo índice terapêutico é estreito, por exemplo, flecainida, propafenona e metoprolol (quando usados para tratamento de insuficiência cardíaca), ou alguns medicamentos que agem no sistema nervoso central e que são metabolizados principalmente pela CYP2D6, por exemplo antidepressivos como a desipramina, clomipramina e nortriptilina ou antipsicóticos como a risperidona, tioridazina e o haloperidol. Pode ser necessário o ajuste da dose. A administração concomitante com a desipramina ou metoprolol (substratos da CYP2D6) resultou em um aumento dobrado dos níveis plasmáticos destes medicamentos. Estudos *in vitro* demonstraram que o escitalopram poderá também causar uma leve inibição da CYP2C19. Recomenda-se cautela no uso concomitante de medicamentos que são metabolizados pela CYP2D6.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Guardar o **LEXAPRO®** Gotas em temperatura ambiente (entre 15º C a 30 ºC). Proteger a embalagem da umidade e do calor.
O prazo de validade do **LEXAPRO®** Gotas 20 mg/ml é de 24 meses e encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilizar o produto.

Este medicamento, depois de aberto, somente poderá ser consumido por 8 semanas.

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® GOTAS
LEXAPRO® Gotas é uma solução límpida, de incolor a levemente amarelada.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS
LEXAPRO® Gotas não tem cheiro e possui gosto amargo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

INSTRUÇÕES DE USO

O LEXAPRO® Gotas deve ser administrado por via oral, uma única vez ao dia. Para obter o maior benefício do seu medicamento, deve tomá-lo todos os dias, à mesma hora do dia, com ou sem alimentos. A solução não deve ser vertida do frasco na boca; as gotas podem ser diluídas em água, suco de laranja ou suco de maçã.

Virar o frasco completamente de cabeça para baixo, conforme a figura abaixo. Se o produto não começar a gotejar, dar leves batidas no fundo do frasco para iniciar o gotejamento.

POSOLOGIA
A segurança de doses acima de 20 mg não foi demonstrada.

TRATAMENTO DA DEPRESSÃO E PREVENÇÃO DE RECAÍDAS
A dose usual é de 10 mg diários (10 gotas). Dependendo da resposta individual, a dose pode ser aumentada até o máximo de 20 mg diários (20 gotas). Usualmente 2-4 semanas são necessárias para obter uma resposta antidepressiva. Após remissão dos sintomas, tratamento por pelo menos 6 meses é requerido para consolidação da resposta.

TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO PÂNICO COM OU SEM AGORAFOBIA
Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg (5 gotas) na primeira semana de tratamento, antes de se aumentar a dose para 10 mg (10 gotas) por dia, para evitar a ansiedade paradoxal que pode ocorrer nesses casos. Aumentar a dose até um máximo de 20 mg (20 gotas) por dia, dependendo da resposta individual do paciente. A eficácia máxima é atingida após aproximadamente 3 meses. O tratamento é de longa duração.

TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL (FOBIA SOCIAL)
A dose usual é de 10 mg diários (10 gotas). Para o alívio dos sintomas são necessárias de 02 a 04 semanas de tratamento, geralmente. Dependendo da resposta individual, pode ser reduzida para 5mg diários (5 gotas) ou aumentada até um máximo de 20 mg diários (20 gotas).

O Transtorno de Ansiedade Social é uma doença crônica, e recomenda-se o tratamento por um período de 03 meses para a consolidação da resposta. O tratamento de longo prazo foi avaliado por 6 meses e pode ser considerado para a prevenção de recaídas; os benefícios do tratamento devem ser reavaliados regularmente.
O Transtorno de Ansiedade Social é uma terminologia bem definida de diagnóstico de uma doença específica, e não deve ser confundido com timidez excessiva. A farmacoterapia somente é indicada se a doença interferir significativamente nas atividades sociais e profissionais.
Não há dados comparativos entre a farmacoterapia e a terapia cognitiva comportamental. A farmacoterapia é parte da estratégia terapêutica global.

TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG)
A dose inicial usual é de 10mg diários (10 gotas). Dependendo da resposta individual do paciente, a dose pode ser aumentada para um máximo de 20 mg diários (20 gotas).
Recomenda-se um tratamento pelo período de 3 meses para a consolidação da resposta. O tratamento de respondedores por um período de 6 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 OBSESSIVO COMPULSIVO (TOC)
A dose usual é de 10 mg diários (10 gotas). Dependendo da resposta individual, decrescer a dose para 5 mg diários (5 gotas) ou aumentar até um máximo de 20 mg diários (20 gotas).
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. Os benefícios do tratamento e a dose devem ser reavaliados regularmente.

PACIENTES IDOSOS (> 65 ANOS DE IDADE)
Considerar a dosagem inicial de 5 mg (5 gotas) uma vez ao dia. Dependendo da resposta individual do paciente a dose pode ser aumentada até 10 mg (10 gotas) diariamente. (ver FARMACOCINÉTICA).
A eficácia de **LEXAPRO®** no tratamento do Transtorno de Ansiedade Social não foi estudada em pacientes idosos.

CRIANÇAS E ADOLESCENTES (<18 ANOS)
LEXAPRO® não deve ser usado no tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)
ESTE MEDICAMENTO NÃO É RECOMENDADO EM CRIANÇAS

FUNÇÃO RENAL REDUZIDA
Não é necessário ajuste da dose em pacientes com disfunção renal leve ou moderada. Recomenda-se cautela em pacientes com a função renal gravemente reduzida (clearance de creatinina < 30 ml/min.) (ver FARMACOCINÉTICA).

FUNÇÃO HEPÁTICA REDUZIDA
Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg diários (5 gotas) durante as 2 primeiras semanas do tratamento em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado. Dependendo da resposta individual de cada paciente, aumentar para 10 mg diários (10 gotas). Recomenda-se cautela e cuidados extras na titulação da dose em pacientes com comprometimento hepático severo (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 diários (5 gotas) durante as primeiras 2 semanas de tratamento. Dependendo da resposta individual de cada paciente, aumentar a dose para 10 mg diários (10 gotas) (ver FARMACOCINÉTICA).

DURAÇÃO DO TRATAMENTO
A duração do tratamento varia de indivíduo para indivíduo, mas geralmente tem duração mínima de aproximadamente 6 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.

SINTOMAS DE DESCONTINUAÇÃO
A interrupção abrupta do tratamento deve ser evitada. Ao interromper o tratamento com o **LEXAPRO®**, reduzir gradualmente a dose durante um período de 01 a 02 semanas, para evitar possíveis sintomas de descontinuação (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e REAÇÕES ADVERSAS). Se reações intoleráveis ocorrerem após a redução da dose ou interrupção do tratamento, o retorno da dose anteriormente prescrita pode ser considerado, Em seguida, o médico pode continuar reduzindo a dose, porém mais gradualmente.

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 frequentes durante a primeira ou segunda semana de tratamento e, geralmente, diminuem de intensidade e frequência 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 frequência.

As frequências foram retiradas dos estudos clínicos; não são corrigidas pelo placebo. As frequências foram retiradas dos estudos clínicos; não são corrigidas pelo placebo. As frequências 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	Comum	Incomum	Raro	Desconhecido
Distúrbios sanguíneos 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, aumento do peso	Perda de peso		Hiponatremia, anorexia[1]
Distúrbios psiquiátricos		Ansiedade, inquietude, sonhos anormais, diminuição da libido, anorgasmia feminina	Bruxismo, agitação, irritabilidade, ataques de pânico, estado confusional	Agressividade, despersonalização, alucinações	Mania, ideação suicida, comportamento suicida[2]
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Insônia, sonolência, tonturas, parestesias, tremores	Alterações do paladar e no sono, síncope	Síndrome serotoninérgica	Discinesia, desordens do movimento, convulsões, agitação psicomotora/ acatisia[1]
Distúrbios de visão			Midríase, distúrbios visuais		
Distúrbios de audição			Tinitus		
Distúrbios Cardíacos			Taquicardia	Bradicardia	Intervalo QT prolongado no ECG, arritmia ventricular incluindo Torsade de Pointes
Distúrbios vasculares					Hipotensão ortostática
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Sinusite, bocejo	Epistaxe		
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Diarreia, constipação, vômitos, boca seca	Hemorragia gastrointestinal (inclui hemorragia retal)		
Distúrbios hepatobiliares					Hepatite, alterações nos testes de função hepática
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Aumento da sudorese	Urticária, alopecia, eritema (rash), prurido		Equimoses, angioedemas
Distúrbios dos tecidos musculoesqueléticos e conectivos		Artralgias, mialgias			
Distúrbios renais e urinários					Retenção urinária
Distúrbios do sistema reprodutor e mama		Homens: distúrbios da ejaculação e impotência	Mulheres: metrorragia, menorragia		Galactorréia Mulheres: hemorragia pós-parto[3] Homens: priapismo
Distúrbios gerais e problemas no local de administração		Fadiga, pirexia	Edema		

[1] Estes eventos têm sido relatados para a classe terapêutica dos ISRSs.

[2] Os casos de ideação suicida e comportamentos suicidas foram relatados durante a terapia com escitalopram ou logo após a descontinuação do tratamento.

[3] Este evento foi relatado para a classe terapêutica de ISRS/IRSN (ver FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO; REAÇÕES ADVERSAS).

Prolongamento do Intervalo QT
Casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular, o que inclui Torsade de Pointes, foram relatados durante o período de comercialização, predominantemente em pacientes do sexo feminino, com hipocalemia ou com prolongamento do intervalo QT pré-existente causado por outras doenças cardíacas (ver CONTRAINDICAÇÕES, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, REAÇÕES ADVERSAS, SUPERDOSE E PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS).

Efeitos de Classe
Estudos epidemiológicos, conduzidos principalmente em pacientes com 50 anos de idade e mais velhos, mostra um aumento do risco de fraturas ósseas em doentes tratados com ISRS e ADT. O mecanismo que leva a este risco é desconhecido.

Sintomas de descontinuação observados na interrupção do tratamento
É comum que a descontinuação dos ISRS/IRSN (particularmente quando abrupta) cause sintomas de descontinuação. Tonturas, alterações sensoriais (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, cefaleia, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e alterações visuais são as reações mais comumente relatadas. Geralmente, esses eventos são de intensidade leve a moderada e autolimitados, 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).

Notificação de suspeita de evento adverso
A notificação de suspeita de eventos adversos de medicamentos após a sua aprovação é importante. Ela permite o monitoramento contínuo do balanço benefício/ risco do medicamento. Os profissionais de saúde devem relatar qualquer suspeita de evento adverso via Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária, conforme descrito abaixo:

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Toxicidade
Os dados clínicos sobre superdose com escitalopram são limitados e muitos casos envolvem overdoses concomitantes a outras drogas. Na maioria dos casos leves ou sem sintomas têm sido relatados. Os casos fatais de overdose escitalopram foram raramente relatados com escitalopram sozinho, a maioria dos casos envolveu overdose de medicamentos concomitantes. Doses entre 400 e 800 mg de escitalopram já foi ingerido sem qualquer sintoma grave.

Sintomas
Os sintomas vistos em overdose de escitalopram incluem sintomas relacionados principalmente ao sistema nervoso central (variando de tontura, tremor e agitação de raros casos de síndrome serotoninérgica, convulsão e coma), o sistema gastrointestinal (náuseas / vômitos) e o sistema cardiovascular (taquicardia, hipotensão, prolongamento do intervalo QT e arritmia) e equilíbrio das condições eletrolíticas (hipocalemia, hiponatremia).

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.

É recomendável o monitoramento do ECG em casos de superdose, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva/ bradiarritmias, em pacientes que utilizam concomitantemente medicamentos que prolongam o intervalo QT ou com alteração de metabolismo (p. ex. insuficiência hepática).

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

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0475.0044.016-8

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

REG_00048051 v.5.0
REG_00048055 v.5.0

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
Incluir após protocolo	Incluir após protocolo	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificaçao de Alteraçao de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP- Item 4. O que devo saber antes de usar medicamento? VPS- Item 5. Advertências e Precauções Item 6. Interações Medicamentosas	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 10 mg, 15 mg e 20 mg Solução oral 20 mg/mL
05/04/2021	1302226/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificaçao de Alteraçao de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP- Item 4. O que devo saber antes de usar medicamento? VP- Item 8. Quais o males que o medicamento pode causar? VPS- Item 4. Contra Indicações / Gravidez VPS- Item 5. Advertências e Precauções / Hemorragia VPS- Item 9. Reações Adversas Adequação a RDC 406/2020	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 10 mg, 15 mg e 20 mg Solução oral 20 mg/mL
25/03/2020	0898849208	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificaçao de Alteraçao de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2019	2670084/19-1	11107 – RDC 73/2016 – NOVO – Extensão do prazo de validade do medicamento	26/02/2020	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar o Lexapro?	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 10 mg, 15 mg e 20 mg

14/02/2020	0466313206	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificaçao de Alteraçao de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentação Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 10 mg, 15 mg e 20 mg
25/07/2018	0595138/18-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificaçao de Alteraçao de Texto de Bula – RDC 60/12	18/07/17	1489368171	11098 – RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de nova apresentação restrita ao número de unidades farmacocinéticas	08/01/2018	Apresentações 5. Adverstência e Precauções	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 10 mg, 15 mg e 20 mg
			NA	NA	NA	NA	5. Advertências e Precauções	VP/VPS	Solução oral 20 mg/mL
05/09/2016	2251234169	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificaçao de Alteraçao de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/15	0973879157	10210 – MEDICAMENTO NOVO – redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	Notificado em: 06/11/15	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar o Lexapro?	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 10 mg, 15 mg e 20 mg
07/08/2014	0644524141	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificaçao de Alteraçao de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	2. Resultado de Eficácia 4. Contraindicação 5. Advertências e Precauções 6. Interação Medicamentosas 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 10 mg, 15 mg e 20 mg Solução oral 20 mg/mL
17/05/2013	0394990137	10458 – MEDICAMENTO	NA	NA	NA	NA	Bula inicial	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 10 mg,

		NOVO – Inclusão de Texto de Bula – RDC 60/12							15 mg e 20 mg Solução oral 20 mg/mL