Ascipram-10/20

Escitalopram Tablets 10/20 mg

A. The brand name : Ascipram-10 and Ascipram-20

B. The international Non-proprietary names (INNs) : Escitalopram

C. The pharmaceutical form, dosage and the route of administration : Tablets, oral once a day

D. The qualitative and quantitative composition:
Ascipram-10
Each film-coated tablet contains: Escitalopram Oxalate equivalent to Escitalopram 10 mg
Ascipram-20
Each film-coated tablet contains: Escitalopram Oxalate equivalent to Escitalopram 20 mg

Excipients:
Common Blend: Silicified Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose Sodium, Talc, Magnesium Stearate.
Ascipram 10- Opadry White (Coloring agent)
Ascipram 20- Opadry White (Coloring agent)

E. Therapeutic indications:
Treatment of major depressive episodes
Treatment of panic disorder with or without agoraphobia
Treatment of social anxiety disorder (social phobia)
Treatment of generalized anxiety disorder
Treatment of obsessive-compulsive disorder

F. The dosage and method of administration:
Posology
Safety of daily doses above 20 mg has not been demonstrated.
Major depressive episodes
Usual dosage is 10 mg once daily. Depending on individual patient response, the dose may be increased to a maximum of 20 mg daily.
Usually 2-4 weeks are necessary to obtain antidepressant response. After the symptoms resolve, treatment for at least 6 months is required for consolidation of the response.
Panic disorder with or without agoraphobia
An initial dose of 5 mg is recommended for the first week before increasing the dose to 10 mg daily. The dose may be further increased, up to a maximum of 20 mg daily, dependent on individual patient response.
Maximum effectiveness is reached after about 3 months. The treatment lasts several months.
Social anxiety disorder
Usual dosage is 10 mg once daily. Usually 2-4 weeks are necessary to obtain symptom relief. The dose may subsequently, depending on individual patient response, be decreased to 5 mg or increased to a maximum of 20 mg daily.
Social anxiety disorder is a disease with a chronic course, and treatment for 12 weeks is recommended to consolidate response. Long-term treatment of responders has been studied for 6 months and can be considered on an individual basis to prevent relapse; treatment benefits should be re-evaluated at regular intervals.
Social anxiety disorder is a well-defined diagnostic terminology of a specific disorder, which should not be confounded with excessive shyness. Pharmacotherapy is only indicated if the disorder interferes significantly with professional and social activities.
The place of this treatment compared to cognitive behavioral therapy has not been assessed. Pharmacotherapy is part of an overall therapeutic strategy.
Generalized anxiety disorder
Initial dosage is 10 mg once daily. Depending on the individual patient response, the dose may be increased to a maximum of 20 mg daily.
Long-term treatment of responders has been studied for at least 6 months in patients receiving 20 mg daily. Treatment benefits and dose should be re-evaluated at regular intervals.
Obsessive-compulsive disorder
Initial dosage is 10 mg once daily. Depending on the individual patient response, the dose may be increased to a maximum of 20 mg daily.
As OCD is a chronic disease, patients should be treated for a sufficient period to ensure that they are symptom free.
Treatment benefits and dose should be re-evaluated at regular intervals.
Elderly patients (> 65 years of age)
Initial dosage is 5 mg once daily. Depending on individual patient response the dose may be increased to 10 mg daily.
The efficacy of Escitalopram in social anxiety disorder has not been studied in elderly patients.
Paediatric population
Escitalopram should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years
Reduced renal function
Dosage adjustment is not necessary in patients with mild or moderate renal impairment. Caution is advised in patients with severely reduced renal function (Cl_{CR} less than 30 ml/min.)
Reduced hepatic function
An initial dose of 5 mg daily for the first two weeks of treatment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment. Depending on individual patient response, the dose may be increased to 10 mg daily. Caution and extra careful dose titration is advised in patients with severely reduced hepatic function.
Poor metabolisers of CYP2C19
For patients who are known to be poor metabolisers with respect to CYP2C19, an initial dose of 5 mg daily during the first two weeks of treatment is recommended. Depending on individual patient response, the dose may be increased to 10 mg daily
Discontinuation symptoms seen when stopping treatment
Abrupt discontinuation should be avoided. When stopping treatment with escitalopram the dose should be gradually reduced over a period of at least one to two weeks in order to reduce the risk of discontinuation symptoms. If intolerable symptoms occur following a decrease in the dose or upon discontinuation of treatment, then resuming the previously prescribed dose may be considered. Subsequently, the physician may continue decreasing the dose, but at a more gradual rate.
Method of administration
Escitalopram is administered as a single daily dose and may be taken with or without food.

G. The Contraindications:
Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
Concomitant treatment with non-selective, irreversible monoamine oxidase inhibitors (MAO-inhibitors) is contraindicated due to the risk of serotonin syndrome with agitation, tremor, hyperthermia etc.
The combination of escitalopram with reversible MAO-A inhibitors (e.g. moclobemide) or the reversible non-selective MAO-inhibitor linezolid is contraindicated due to the risk of onset of a serotonin syndrome
Escitalopram is contraindicated in patients with known QT interval prolongation or congenital long QT syndrome.
Escitalopram is contraindicated together with medicinal products that are known to prolong the QT interval

H. The precautions and warnings
The following special warnings and precautions apply to the therapeutic class of SSRIs (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).
Paediatric population
Escitalopram should not be used in the treatment of paediatric population. Suicide related behaviours (suicide attempt and suicidal thoughts), and hostility (predominately aggression, oppositional behaviour and anger) were more frequently observed in clinical trials among the paediatric population treated with antidepressants compared to those treated with placebo. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken, the patient should be carefully monitored for the appearance of suicidal symptoms. In addition, long-term safety data in the paediatric population concerning growth, maturation and cognitive and behavioral development are lacking.
Paradoxical anxiety
Some patients with panic disorder may experience increased anxiety symptoms at the beginning of treatment with antidepressants. This paradoxical reaction usually subsides within two weeks during continued treatment. A low starting dose is advised to reduce the likelihood of an anxiogenic effect.
Seizures
Escitalopram should be discontinued if a patient develops seizures for the first time, or if there is an increase in seizure frequency (in patients with a previous diagnosis of epilepsy). SSRIs should be avoided in patients with unstable epilepsy, and patients with controlled epilepsy should be closely monitored.
Mania
SSRIs should be used with caution in patients with a history of mania/hypomania. SSRIs should be discontinued in any patient entering a manic phase.
Diabetes
In patients with diabetes, treatment with an SSRI may alter glycaemic control (hypoglycaemia or Hyperglycaemia). Insulin and/or oral hypoglycaemic dosage may need to be adjusted.
Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening
Depression is associated with an increased risk of suicidal thoughts, self harm and suicide (suicide-related events). This risk persists until significant remission occurs. As improvement may not occur during the first few weeks or more of treatment, patients should be closely monitored until such improvement occurs. It is general clinical experience that the risk of suicide may increase in the early stages of recovery.
Other psychiatric conditions for which Escitalopram is prescribed can also be associated with an increased risk of suicide-related events. In addition, these conditions may be co-morbid with major depressive disorder. The same precautions observed when treating patients with major depressive disorder should therefore be observed when treating patients with other psychiatric disorders.
Patients with a history of suicide-related events, or those exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment, are known to be at greater risk of suicidal thoughts or suicide attempts, and should receive careful monitoring during treatment. A meta analysis of placebo controlled clinical trials of antidepressant drugs in adult patients with psychiatric disorders showed an increased risk of suicidal behaviour with antidepressants compared to placebo in patients less than 25 years old. Close supervision of patients and in particular those at high risk should accompany drug therapy especially in early treatment and following dose changes.
Patients (and caregivers of patients) should be alerted about the need to monitor for any clinical worsening, suicidal behaviour or thoughts and unusual changes in behaviour and to seek medical advice immediately if these symptoms present.
Akathisia/psychomotor restlessness
The use of SSRIs/SNRIs has been associated with the development of akathisia, characterized by a subjectively unpleasant or distressing restlessness and need to move often accompanied by an inability to sit or stand still. This is most likely to occur within the first few weeks of treatment. In patients who develop these symptoms, increasing the dose may be detrimental.
Hyponatraemia
Hyponatraemia, probably due to inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), has been reported rarely with the use of SSRIs and generally resolves on discontinuation of therapy. Caution should be exercised in patients at risk, such as the elderly, or patients with cirrhosis, or if used in combination with other medications which may cause hyponatraemia.
Haemorrhage
There have been reports of cutaneous bleeding abnormalities, such as ecchymoses and purpura, with SSRIs. Caution is advised in patients taking SSRIs, particularly in concomitant use with oral anticoagulants, with medicinal products known to affect platelet function (e.g. atypical antipsychotics and phenothiazines, most tricyclic antidepressants, acetylsalicylic acid and non-steroidal anti-inflammatory medicinal products (NSAIDs), ticlopidine and dipyridamole) and in patients with known bleeding tendencies.
ECT (electroconvulsive therapy)
There is limited clinical experience of concurrent administration of SSRIs and ECT, therefore caution is advisable.
Serotonin syndrome
Caution is advisable if escitalopram is used concomitantly with medicinal products with serotonergic effects such as Sumatriptan or other triptans, tramadol and tryptophan.
In rare cases, serotonin syndrome has been reported in patients using SSRIs concomitantly with serotonergic medicinal products. A combination of symptoms, such as agitation, tremor, myoclonus and hyperthermia may indicate the development of this condition. If this occurs treatment with the SSRI and the serotonergic medicinal product should be discontinued immediately and symptomatic treatment initiated.
St. John's wort
Concomitant use of SSRIs and herbal remedies containing St. John's wort (*Hypericum perforatum*) may result in an increased incidence of adverse reactions
Discontinuation symptoms seen when stopping treatment
Discontinuation symptoms when stopping treatment are common, particularly if discontinuation is abrupt. In clinical trials adverse events seen on treatment discontinuation occurred in approximately 25% of patients treated with escitalopram and 15% of patients taking placebo.
The risk of discontinuation symptoms may be dependent on several factors including the duration and dose of therapy and the rate of dose reduction. Dizziness, sensory disturbances (including paresesthesia and electric shock sensations), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), agitation or anxiety, nausea and/or vomiting, tremor, confusion, sweating, headache, diarrhoea, palpitations, emotional instability, irritability, and visual disturbances are the most commonly reported reactions. Generally these symptoms are mild to moderate, however, in some patients they may be severe in intensity.
They usually occur within the first few days of discontinuing treatment, but there have been very rare reports of such symptoms in patients who have inadvertently missed a dose.
Generally these symptoms are self-limiting and usually resolve within 2 weeks, though in some individuals they may be prolonged (2-3 months or more). It is therefore advised that escitalopram should be gradually tapered when discontinuing treatment over a period of several weeks or months, according to the patient's needs.
Coronary heart disease
Due to limited clinical experience, caution is advised in patients with coronary heart disease.
QT interval prolongation
Escitalopram has been found to cause a dose-dependent prolongation of the QT interval. Cases of QT interval prolongation and ventricular arrhythmia including torsade de pointes have been reported during the post-marketing period, predominantly in patients of female gender, with hypokalaemia, or with pre-existing QT interval prolongation or other cardiac diseases.
Caution is advised in patients with significant bradycardia; or in patients with recent acute myocardial infarction or uncompensated heart failure.
Electrolyte disturbances such as hypokalaemia and hypomagnesaemia increase the risk for malignant arrhythmias and should be corrected before treatment with escitalopram is started.
If patients with stable cardiac disease are treated, an ECG review should be considered before treatment is started.
If signs of cardiac arrhythmia occur during treatment with escitalopram, the treatment should be withdrawn and an ECG should be performed.
Angle-Closure Glaucoma
SSRIs including escitalopram may have an effect on pupil size resulting in mydriasis. This mydriatic effect has the potential to narrow the eye angle resulting in increased intraocular pressure and angle-closure glaucoma, especially in patients pre-disposed. Escitalopram should therefore be used with caution in patients with angle-closure glaucoma or history of glaucoma.

I. The Drug interactions
Pharmacodynamic interactions
Contraindicated combinations:
Irreversible non-selective MAOIs
Cases of serious reactions have been reported in patients receiving an SSRI in combination with a non-selective, irreversible monoamine oxidase inhibitor (MAOI), and in patients who have recently discontinued SSRI treatment and have been started on such MAOI treatment. In some cases, the patient developed serotonin syndrome.
Escitalopram is contraindicated in combination with non-selective, irreversible MAOIs. Escitalopram may be started 14 days after discontinuing treatment with an irreversible MAOI. At least 7 days should elapse after discontinuing escitalopram treatment, before starting a non-selective, irreversible MAOI.
Reversible, selective MAO-A inhibitor (moclobemide)
Due to the risk of serotonin syndrome, the combination of escitalopram with a MAO-A inhibitor such as moclobemide is contraindicated. If the combination proves necessary, it should be started at the minimum recommended dosage and clinical monitoring should be reinforced.
Reversible, non-selective MAO-inhibitor (linezolid)
The antibiotic linezolid is a reversible non-selective MAO-inhibitor and should not be given to patients treated with escitalopram. If the combination proves necessary, it should be given with minimum dosages and under close clinical monitoring**.**
Irreversible, selective MAO-B inhibitor (selegiline)
In combination with selegiline (irreversible MAO-B inhibitor), caution is required due to the risk of developing serotonin syndrome. Selegiline doses up to 10 mg/day have been safely co-administered with racemic citalopram.
QT interval prolongation
Pharmacokinetic and Pharmacodynamic studies of escitalopram combined with other medicinal products that prolong the QT interval have not been performed. An additive effect of escitalopram and these medicinal products cannot be excluded. Therefore, co-administration of escitalopram with medicinal products that prolong the QT interval, such as Class IA and III antiarrhythmics, antipsychotics (e.g. phenothiazine derivatives, pimozide, haloperidol), tricyclic antidepressants, certain antimicrobial agents (e.g. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin IV, pentamidine, anti-malarial treatment particularly halofantrine), certain antihistamines (e.g. astemizole, mizolastine), is contraindicated.
Combinations requiring precautions for use:
Serotonergic medicinal products
Co-administration with serotonergic medicinal products (e.g. tramadol, Sumatriptan and other triptans) may lead to serotonin syndrome.
Medicinal products lowering the seizure threshold
SSRIs can lower the seizure threshold. Caution is advised when concomitantly using other medicinal products capable of lowering the seizure threshold (e.g. antidepressants (tricyclics, SSRIs), neuroleptics (phenothiazines, thioxanthenes and butyrophenones), mefloquine, bupropion and tramadol).
Lithium, tryptophan
There have been reports of enhanced effects when SSRIs have been given together with lithium or tryptophan, therefore concomitant use of SSRIs with these medicinal products should be undertaken with caution.
St. John's wort
Concomitant use of SSRIs and herbal remedies containing St. John's wort (*Hypericum perforatum*) may result in an increased incidence of adverse reactions
Haemorrhage
Altered anti-coagulant effects may occur when escitalopram is combined with oral anticoagulants. Patients receiving oral anticoagulant therapy should receive careful coagulation monitoring when escitalopram is started or stopped. Concomitant use of non-steriodal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may increase bleeding-tendency.
Alcohol
No Pharmacodynamic or pharmacokinetic interactions are expected between escitalopram and alcohol. However, as with other psychotropic medicinal products, the combination with alcohol is not advisable.
Medicinal products inducing hypokalaemia/hypomagnesaemia
Caution is warranted for concomitant use of hypokalaemia/hypomagnesaemia inducing medicinal products as these conditions increase the risk of malignant arrhythmias

Pharmacokinetic interactions
Influence of other medicinal products on the pharmacokinetics of escitalopram. The metabolism of escitalopram is mainly mediated by CYP2C19. CYP3A4 and CYP2D6 may also contribute to the metabolism although to a smaller extent. The metabolism of the major metabolite S-DCT (demethylated escitalopram) seems to be partly catalyzed by CYP2D6.
Co-administration of escitalopram with omeprazole 30 mg once daily (a CYP2C19 inhibitor) resulted in moderate (approximately 50%) increase in the plasma concentrations of escitalopram.
Co-administration of escitalopram with cimetidine 400 mg twice daily (moderately potent general enzyme-inhibitor) resulted in a moderate (approximately 70%) increase in the plasma concentration of escitalopram. Caution is advised when administering escitalopram in combination with cimetidine. Dose adjustment may be warranted.
Thus, caution should be exercised when used concomitantly with CYP2C19 inhibitors (e.g. omeprazole, esomeprazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine) or cimetidine. A reduction in the dose of escitalopram may be necessary based on monitoring of side-effects during concomitant treatment.
Effect of escitalopram on the pharmacokinetics of other medicinal products
Escitalopram is an inhibitor of the enzyme CYP2D6. Caution is recommended when escitalopram is co-administered with medicinal products that are mainly metabolised by this enzyme, and that have a narrow therapeutic index, e.g. flecainide, propafenone and metoprolol (when used in cardiac failure), or some CNS acting medicinal products that are mainly metabolised by CYP2D6, e.g. antidepressants such as Desipramine, clomipramine and nortriptyline or antipsychotics like risperidone, thioridazine and haloperidol. Dosage adjustment may be warranted. Co-administration with Desipramine or metoprolol resulted in both cases in a twofold increase in the plasma levels of these two CYP2D6 substrates.
In vitro studies have demonstrated that escitalopram may also cause weak inhibition of CYP2C19. Caution is recommended with concomitant use of medicinal products that are metabolised by CYP2C19.

J. The use during pregnancy and lactation
Pregnancy
For escitalopram only limited clinical data are available regarding exposed pregnancies.
Animal studies have shown reproductive toxicity. Escitalopram should not be used during pregnancy unless clearly necessary and only after careful consideration of the risk/benefit. Neonates should be observed if maternal use of Escitalopram continues into the later stages of pregnancy, particularly in the third trimester. Abrupt discontinuation should be avoided during pregnancy.
The following symptoms may occur in the neonate after maternal SSRI/SNRI use in later stages of pregnancy: respiratory distress, cyanosis, apnea, seizures, temperature instability, feeding difficulty, vomiting, hypoglycaemia, hypertonia, hypotonia, hyperreflexia, tremor, jitteriness, irritability, lethargy, constant crying, somnolence and difficulty sleeping. These symptoms could be due to either serotonergic effects or discontinuation symptoms. In a majority of instances the complications begin immediately or soon (<24 hours) after delivery.
Epidemiological data have suggested that the use of SSRIs in pregnancy, particularly in late pregnancy, may increase the risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn (PPHN). The observed risk was approximately 5 cases per 1000 pregnancies. In the general population 1 to 2 cases of PPHN per 1000 pregnancies occur.
Lactation
It is expected that escitalopram will be excreted into human milk.
Consequently, breast-feeding is not recommended during treatment.
Fertility
Animal data have shown that citalopram may affect sperm quality (see section 5.3). Human case reports with some SSRIs have shown that an effect on sperm quality is reversible. Impact on human fertility has not been observed so far.

K. The side effects
Adverse reactions are most frequent during the first or second week of treatment and usually decrease in intensity and frequency with continued treatment.
Tabulated list of adverse reactions
Adverse reactions known for SSRIs and also reported for escitalopram in either placebo-controlled clinical studies or as spontaneous post-marketing events are listed below by system organ class and frequency.
Frequencies are taken from clinical studies; they are not placebo-corrected. Frequencies are defined as: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), or not known (cannot be estimated from the available data).

System organ class	Frequency	Undesirable Effect
Blood and lymphatic system disorders	Not known	Thrombocytopenia
Immune system disorders	Rare	Anaphylactic reaction
Endocrine disorders	Not known	Inappropriate ADH secretion
Metabolism and nutrition disorders	Common	Decreased appetite, increased appetite, weight increased
	Uncommon	Weight decreased
	Not known	Hyponatraemia, anorexia[1]
Psychiatric disorders	Common	Anxiety, restlessness, abnormal dreams libido decreased Female: anorgasmia
	Uncommon	Bruxism, agitation, nervousness, panic attack, confusional state
	Rare	Aggression, depersonalisation, hallucination
	Not known	Mania, suicidal ideation, suicidal behaviour[2]
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Common	Insomnia, somnolence, dizziness, paresesthesia, tremor
	Uncommon	Taste disturbance, sleep disorder, syncope
	Rare	Serotonin syndrome
	Not known	Dyskinesia, movement disorder, convulsion, psychomotor restlessness/akathisia
Eye disorders	Uncommon	Mydriasis, visual disturbance
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Tinnitus
Cardiac disorders	Uncommon	Tachycardia
	Rare	Bradycardia
	Not known	Electrocardiogram QT prolonged Ventricular arrhythmia including torsade de pointes
Vascular disorders	Not known	Orthostatic hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Sinusitis, yawning
	Uncommon	Epistaxis
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea
	Common	Diarrhoea, constipation, vomiting, dry mouth
	Uncommon	Gastrointestinal haemorrhages (including rectal haemorrhage)
Hepatobiliary disorders	Not known	Hepatitis, liver function test abnormal
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Sweating increased
	Uncommon	Urticaria, alopecia, rash, pruritus
	Not known	Ecchymosis, angioedemas
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Arthralgia, myalgia
Renal and urinary disorders	Not known	Urinary retention
Reproductive system and breast disorders	Common	Male: ejaculation disorder, impotence
	Uncommon	Female: metrorrhagia, menorrhagia
	Not known	Galactorrhea Male: priapism
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue, pyrexia
	Uncommon	Oedema

[1] These events have been reported for the therapeutic class of SSRIs.
[2] Cases of suicidal ideation and suicidal behaviours have been reported during escitalopram therapy or early after treatment discontinuation.
QT interval prolongation
Cases of QT interval prolongation and ventricular arrhythmia including torsade de pointes have been reported during the post-marketing period, predominantly in patients of female gender, with hypokalaemia, or with pre-existing QT interval prolongation or other cardiac diseases.
Class effects
Epidemiological studies, mainly conducted in patients 50 years of age and older, show an increased risk of bone fractures in patients receiving SSRIs and TCAs. The mechanism leading to this risk is unknown.
Discontinuation symptoms seen when stopping treatment
Discontinuation of SSRIs/SNRIs (particularly when abrupt) commonly leads to discontinuation symptoms. Dizziness, sensory disturbances (including paresesthesia and electric shock sensations), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), agitation or anxiety, nausea and/or vomiting, tremor, confusion, sweating, headache, diarrhoea, palpitations, emotional instability, irritability, and visual disturbances are the most commonly reported reactions. Generally these events are mild to moderate and are self-limiting, however, in some patients they may be severe and/or prolonged. It is therefore advised that when escitalopram treatment is no longer required, gradual discontinuation by dose tapering should be carried out.

L. The over dosage
Toxicity
Clinical data on escitalopram overdose are limited and many cases involve concomitant overdoses of other drugs. In the majority of cases mild or no symptoms have been reported. Fatal cases of escitalopram overdose have rarely been reported with escitalopram alone; the majority of cases have involved overdose with concomitant medications. Doses between 400 and 600 mg of escitalopram alone have been taken without any severe symptoms.
Symptoms
Symptoms seen in reported overdose of escitalopram include symptoms mainly related to the central nervous system (ranging from dizziness, tremor, and agitation to rare cases of serotonin syndrome, convulsion, and coma), the gastrointestinal system (nausea/vomiting), and the cardiovascular system (hypotension, tachycardia, QT interval prolongation, and arrhythmia) and electrolyte/fluid balance conditions (hypokalaemia, hyponatraemia).
Management
There is no specific antidote. Establish and maintain an airway, ensure adequate oxygenation and respiratory function. Gastric lavage and the use of activated charcoal should be considered. Gastric lavage should be carried out as soon as possible after oral ingestion. Cardiac and vital signs monitoring are recommended along with general symptomatic supportive measures.
ECG monitoring is advised in case of overdose in patients with congestive heart failure/bradyarrhythmia, in patients using concomitant medications that prolong the QT interval, or in patients with altered metabolism, e.g. liver impairment.

M. The pharmacodynamics data
Pharmacotherapeutic group: antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors
ATC-code: N 06 AB 10
Mechanism of action
Escitalopram is a selective inhibitor of serotonin (5-HT) re-uptake with high affinity for the primary binding site. It also binds to an allosteric site on the serotonin transporter, with a 1000 fold lower affinity.
Escitalopram has no or low affinity for a number of receptors including 5-HT_{1A}, 5-HT_2, DA D_2 and D_3 receptors, α_1-, α_2-, β-adrenoceptor, histamine H_1, muscarine cholinergic, benzodiazepine, and opioid receptors.
The inhibition of 5-HT re-uptake is the only likely mechanism of action explaining the pharmacological and clinical effects of escitalopram.

N. The pharmacokinetic data
Absorption: Absorption is almost complete and independent of food intake. (Mean time to maximum concentration (mean T_{max}) is 4 hours after multiple dosing). As with racemic citalopram, the absolute bioavailability of escitalopram is expected to be about 80%.
Distribution: The apparent volume of distribution (V_d/F) after oral administration is about 12 to 26 L/kg. The plasma protein binding is below 80% for escitalopram and its main metabolites.
Biotransformation: Escitalopram is metabolised in the liver to the demethylated and didemethylated metabolites. Both of these are pharmacologically active. Alternatively, the nitrogen may be oxidized to form the N-oxide metabolite. Both parent substance and metabolites are partly excreted as glucuronides. After multiple dosing the mean concentrations of the demethyl and didemthyl metabolites are usually 28-31% and <5%, respectively, of the escitalopram concentration. Biotransformation of escitalopram to the demethylated metabolite is mediated primarily by CYP2C19. Some contribution by the enzymes CYP3A4 and CYP2D6 is possible.
Elimination: The elimination half-life ($t_{1/2\ \beta}$) after multiple dosing is about 30 hours and the oral plasma clearance (Cl_{oral}) is about 0.6 L/min. The major metabolites have a significantly longer half-life. Escitalopram and major metabolites are assumed to be eliminated by both the hepatic (metabolic) and the renal routes, with the major part of the dose excreted as metabolites in the urine.
Linearity: There is linear pharmacokinetics. Steady-state plasma levels are achieved in about 1 week. Average steady-state concentrations of 50 nmol/L (range 20 to 125 nmol/L) are achieved at a daily dose of 10 mg.
Elderly patients (> 65 years): Escitalopram appears to be eliminated more slowly in elderly patients compared to younger patients. Systemic exposure (AUC) is about 50 % higher in elderly compared to young healthy volunteers.
Reduced hepatic function: In patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh Criteria A and B), the half-life of escitalopram was about twice as long and the exposure was about 60% higher than in subjects with normal liver function.
Reduced renal function: With racemic citalopram, a longer half-life and a minor increase in exposure have been observed in patients with reduced kidney function (Cl_{cr} 10-53 ml/min). Plasma concentrations of the metabolites have not been studied, but they may be elevated.
Polymorphism: It has been observed that poor metabolisers with respect to CYP2C19 have twice as high a plasma concentration of escitalopram as extensive metabolisers. No significant change in exposure was observed in poor metabolisers with respect to CYP2D6.

O. Incompatibilities: None known

P. The storage conditions: Store below 30°C. Keep out from the reach of children.

Q. The instructions for use In handling: None known

R. Effect on ability to drive and use machines
Although escitalopram has been shown not to affect intellectual function or psychomotor performance, any psychoactive medicinal product may impair judgment or skills. Patients should be cautioned about the potential risk of an influence on their ability to drive a car and operate machinery.

S. Inscription in a list of poisonous substances if applicable: None Known

T. The name and address of manufacturer(s)
MICRO LABS LIMITED
92, Sipcot Industrial Complex,
Hosur-635 126 (T.N), INDIA.

U. The name and address of the MA holder
MICRO LABS LIMITED
No.27, Race Course Road,
Bangalore-560 001, INDIA.
Tel: +91 80 2237 0451-57
Fax: +91 80 2237 0463
E-mail: global@microlabs.in

V. Packaging
10 Tablets are packed in blister pack
Such 3 blisters are packed in a carton along with pack insert

W. The date of latest update of leaflet: May 2018

X. "If in doubt do not hesitate to seek advice from your doctor or pharmacist"

Reg.LLa-2592

Ascipram-10/20

Comprimés d'Escitalopram 10/20 mg

A. Le nom du médicament : Ascipram-10 et Ascipram-20

B. Les dénominations Communes internationales (DCI) : Escitalopram

C. La forme pharmaceutique, le dosage et la voie d'administration
Comprimés, par voie orale une fois par jour

D. La composition qualitative et quantitative :
Ascipram -10
Chaque Comprimé pelliculé contient :
Oxalate d'Escitalopram équivalent à Escitalopram 10 mg
Ascipram -20
Chaque Comprimé pelliculé contient :
Oxalate d'Escitalopram équivalent à Escitalopram 20 mg

Excipients :
Mélange Commun: Cellulose Microcristalline Silicifiée, Croscarmellose Sodique, Talc, Stéarate de Magnésium,
Ascipram 10- Opadry Blanc (Agent de coloration)
Ascipram 20- Opadry Blanc (Agent de coloration)

E. Indications thérapeutiques :
Traitement des épisodes dépressifs majeurs
Traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie
Traitement du trouble d'anxiété sociale (phobie sociale)
Traitement du trouble d'anxiété généralisée
Traitement du trouble obsessionnel-compulsif

F. La posologie et la méthode d'administration :
Posologie
L'innocuité des doses quotidiennes supérieures à 20 mg n'a pas été démontrée.
Épisodes dépressifs majeurs
La posologie habituelle est de 10 mg une fois par jour. Selon la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.
Habituellement 2-4 semaines sont nécessaires pour obtenir une réponse de l'antidépresseur. Après la résolution des symptômes, un traitement d'au moins 6 mois est requis pour la consolidation de la réponse.
Trouble panique avec ou sans agoraphobie
Une dose initiale de 5 mg est recommandée pour la première semaine avant d'augmenter la dose à 10 mg par jour. La dose peut être encore augmentée, jusqu'à un maximum de 20 mg par jour, en fonction de la réponse individuelle du patient.
L'efficacité maximale est atteinte après environ 3 mois. Le traitement dure plusieurs mois.
Trouble d'anxiété sociale
La posologie habituelle est de 10 mg une fois par jour. Habituellement 2-4 semaines sont nécessaires pour obtenir un soulagement des symptômes. La dose peut ensuite, en fonction de la réponse individuelle du patient, être réduite à 5 mg ou augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.
Le trouble d'anxiété sociale est une maladie chronique, et un traitement de 12 semaines est recommandé pour consolider la réponse. Le traitement à long terme des répondeurs a été étudié pendant 6 mois et peut être considéré sur une base individuelle pour prévenir les rechutes ; les bénéfices du traitement doivent être réévalués à intervalles réguliers.
Le trouble d'anxiété sociale est une terminologie diagnostique bien définie d'un trouble spécifique, qui ne doit pas être confondue avec une timidité excessive. La pharmacothérapie n'est indiquée que si le trouble interfère de manière significative avec les activités professionnelles et sociales.
La place de ce traitement par rapport à la thérapie cognitivo-comportementale n'a pas été évaluée. La pharmacothérapie fait partie d'une stratégie thérapeutique globale.
Trouble d'anxiété généralisée
La dose initiale est de 10 mg une fois par jour. Selon la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.
Le traitement à long terme des répondeurs a été étudié pendant au moins 6 mois chez les patients recevant 20 mg par jour. Les bénéfices et la dose du traitement doivent être réévalués à intervalles réguliers.
Trouble obsessionnel-compulsif
La dose initiale est de 10 mg une fois par jour. Selon la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.
Comme le TOC est une maladie chronique, les patients doivent être traités pendant une période suffisante pour s'assurer qu'ils ne présentent aucun symptôme.
Les bénéfices et la dose du traitement doivent être réévalués à intervalles réguliers.
Patients âgés (> 65 ans)
La dose initiale est de 5 mg une fois par jour. Selon la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée à 10 mg par jour.
L'efficacité de l'Escitalopram dans le trouble d'anxiété sociale n'a pas été étudiée chez les patients âgés.
Population pédiatrique
Escitalopram ne doit pas être utilisé pour le traitement des enfants et des adolescents âgés de moins de 18 ans.
Fonction rénale réduite
Un ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients ayant une fonction rénale sévèrement réduite (CL_{CR} inférieure à 30 ml / min.)
Fonction hépatique réduite
Une dose initiale de 5 mg par jour pendant les deux premières semaines de traitement est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Selon la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée à 10 mg par jour. La prudence et une posologie très prudente sont conseillées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
Métaboliseurs pauvres du CYP2C19
Chez les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2C19, il est recommandé d'administrer une dose initiale de 5 mg par jour pendant les deux premières semaines de traitement. Selon la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée à 10 mg par jour
Symptômes d'arrêt du traitement à l'arrêt du traitement
Un arrêt brusque doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement avec escitalopram, la dose doit être progressivement réduite sur une période d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de symptômes de sevrage. Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, la reprise de la dose prescrite peut être envisagée. Par la suite, le médecin peut continuer à diminuer la dose, mais à un rythme plus progressif.
Mode d'administration
L'Escitalopram est administré en une seule prise quotidienne et peut être pris avec ou sans nourriture.

G. Les Contre-indications :
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
Le traitement concomitant par des inhibiteurs non sélectifs et irréversibles de la monoamine oxydase (inhibiteurs de la MAO) est contre-indiqué en raison du risque de syndrome sérotoninergique avec agitation, tremblements, hyperthermie, etc.
La combinaison de l'escitalopram avec des inhibiteurs réversibles de la MAO-A (ex. moclobémide) ou du linézolide, un inhibiteur réversible non sélectif de la MAO est contre-indiqué en raison du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique
L'escitalopram est contre-indiqué chez les patients ayant un allongement connu de l'intervalle QT ou un syndrome du QT long congénital.
L'escitalopram est contre-indiqué en association avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

H. Les précautions et les avertissements
Les mises en garde spéciales et les précautions suivantes s'appliquent à la classe thérapeutique des ISRS (Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine).
Population pédiatrique
L'escitalopram ne doit pas être utilisé pour le traitement de la population pédiatrique. Les comportements liés au suicide (tentative de suicide et pensées suicidaires) et l'hostilité (principalement agression, comportement oppositionnel et colère) ont été plus fréquemment observés dans les essais cliniques dans la population pédiatrique traitée avec des antidépresseurs comparés à ceux traités avec le placebo. Si, en fonction des besoins cliniques, une décision de traitement est néanmoins prise, le patient doit être soigneusement surveillé pour l'apparition de symptômes suicidaires. En outre, les données de sécurité à long terme dans la population pédiatrique concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental font défaut.
Anxiété paradoxale
Certains patients atteints de trouble panique peuvent éprouver des symptômes d'anxiété accrue au début du traitement avec des antidépresseurs. Cette réaction paradoxale disparaît habituellement dans les deux semaines suivant la poursuite du traitement. Une faible dose de départ est conseillée pour réduire la probabilité d'un effet anxiogène.
Convulsions
L'escitalopram devrait être arrêté si un patient développe des crises pour la première fois, ou s'il y a une augmentation de la fréquence des crises (chez les patients ayant déjà diagnostiqué pour l'épilepsie). Les ISRS doivent être évités chez les patients souffrant d'épilepsie instable, et les patients atteints d'épilepsie contrôlée doivent être étroitement surveillés.
Obsession
Les ISRS doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie / d'hypomanie. Les ISRS doivent être interrompus chez tout patient entrant dans une phase maniaque.
Diabètes
Chez les patients diabétiques, un traitement avec un ISRS peut modifier le contrôle glycémique (hypoglycémie ou hyperglycémie). L'insuline et / ou la posologie hypoglycémique orale peuvent devoir être ajustées.
Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique
La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à ce qu'une rémission significative se produise. Comme l'amélioration ne se produit pas pendant les premières semaines ou plus de traitement, les patients devraient être surveillés de près jusqu'à ce que cette amélioration se produise. C'est une expérience clinique générale selon laquelle le risque de suicide peut augmenter au début du rétablissement.
D'autres conditions psychiatriques pour lesquelles l'Escitalopram est prescrit peuvent également être associées à un risque accru d'événements liés au suicide. En outre, ces conditions peuvent être comorbides avec un trouble dépressif majeur. Les mêmes précautions observées lors du traitement des patients souffrant de troubles dépressifs majeurs devraient donc être observées lors du traitement de patients souffrant d'autres troubles psychiatriques.
Les patients ayant des antécédents d'événements liés au suicide ou ceux qui présentent un degré important d'idéation suicidaire avant le début du traitement seront plus exposé à un risque accru de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent recevoir une surveillance minutieuse pendant le traitement. Une méta-analyse des essais cliniques contrôlés par placebo de médicaments antidépresseurs chez des patients adultes atteints de troubles psychiatriques a montré un risque accru de comportement suicidaire avec des antidépresseurs par rapport au placebo chez les patients de moins de 25 ans. Une surveillance étroite des patients et en particulier ceux qui présentent un haut risque devrait accompagner le traitement médicamenteux, en particulier lors d'un traitement précoce et après des changements de dose.
Les patients (et le personnel soignant des patients) devraient être alertés sur la nécessité de surveiller toute aggravation clinique, comportement ou pensée suicidaire et des changements de comportement inhabituels et pour obtenir un avis médical immédiatement si ces symptômes sont présents.
Akathisie / agitation psychomotrice
L'utilisation de ISRS / ISRN a été associée au développement de l'acathisie, caractérisée par une agitation subjectivement désagréable ou pénible et le besoin de bouger, souvent accompagnée d'une incapacité à s'asseoir ou à rester immobile. Ceci est plus susceptible de se produire dans les premières semaines de traitement. Chez les patients qui développent ces symptômes, l'augmentation de la dose peut être préjudiciable.
Hyponatrémie
L'hyponatrémie, probablement due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), a été rarement rapportée avec l'utilisation d'ISRS et se résout généralement à l'arrêt du traitement. Des précautions doivent être prises chez les patients à risque, tels que les personnes âgées ou les patients atteints de cirrhose, ou en association avec d'autres médicaments susceptibles de provoquer une hyponatrémie.
Hémorragie
Des cas d'anomalies des saignements cutanés, tels que les ecchymoses et le purpura, avec des ISRS ont été signalés. La prudence est recommandée chez les patients prenant des ISRS, en particulier en association avec des anticoagulants oraux, avec des médicaments connus pour affecter la fonction plaquettaire (ex. : antipsychotiques atypiques et phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ticlopidine et dipyridamole) et chez les patients ayant des tendances hémorragiques connues.
TEC (thérapie électroconvulsive)
L'expérience clinique de l'administration concomitante d'ISRS et de TEC étant limitée, il faut faire preuve de prudence.
Syndrome sérotoninergique
La prudence est recommandée si l'escitalopram est utilisé en concomitance avec des médicaments ayant des effets sérotoninergiques tels que le sumatriptan ou d'autres triptans, le tramadol et le tryptophane.
Dans de rares cas, le syndrome sérotoninergique a été rapporté chez des patients utilisant des ISRS de manière concomitante avec des médicaments sérotoninergiques. Une combinaison de symptômes, tels que l'agitation, le tremblement, la myoclonie et l'hyperthermie peut indiquer le développement de cette condition. Si cela se produit, le traitement par les ISRS et le médicament sérotoninergique doit être arrêté immédiatement et un traitement symptomatique doit être initié.
Millepertuis
L'utilisation concomitante d'ISRS et de plantes médicinales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables
Symptômes d'arrêt du traitement à l'arrêt du traitement
Les symptômes d'arrêt du traitement lors de l'arrêt du traitement sont courants, en particulier si l'arrêt est brutal. Au cours des essais cliniques, environ 25% des patients traités avec l'escitalopram et 15% des patients sous placebo ont eu des effets indésirables observés à l'arrêt du traitement.
Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, notamment la durée et la dose du traitement, ainsi que le taux de réduction de la dose. Vertiges, troubles sensoriels (y compris paresthésie et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et / ou vomissements, tremblements, confusion, transpiration, maux de tête, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels sont les réactions les plus fréquemment rapportées. Généralement, ces symptômes sont légers ou modérés ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères.
Ils surviennent habituellement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais de très rares cas de tels symptômes ont été rapportés chez des patients ayant oublié une dose par inadvertance.
Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent habituellement dans les 2 semaines, bien que chez certaines personnes, ils peuvent être prolongés (2-3 mois ou plus). Il est donc conseillé de réduire progressivement l'escitalopram à l'arrêt du traitement sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les besoins du patient.
Maladie coronarienne
En raison de l'expérience clinique limitée, la prudence est recommandée chez les patients atteints de maladie coronarienne.
Allongement de l'Intervalle QT
L'escitalopram a provoqué un allongement de la dose-dépendante de l'intervalle QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, y compris des torsades de pointes, ont été rapportés après la commercialisation, principalement chez les femmes, avec l'hypokaliémie, ou avec un allongement préexistant de l'intervalle QT ou d'autres maladies cardiaques.
La prudence est recommandée chez les patients présentant une bradycardie importante ; ou chez les patients ayant récemment eu un infarctus aigu du myocarde ou une insuffisance cardiaque non compensée.
Les perturbations électrolytiques telles que l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie augmentent le risque d'arythmies malignes et devraient être corrigées avant le début du traitement avec l'escitalopram.
Si les patients atteints d'une maladie cardiaque stable sont traités, un examen ECG doit être envisagé avant le début du traitement.
Si des signes d'arythmie cardiaque surviennent pendant le traitement avec l'escitalopram, le traitement doit être interrompu et un ECG doit être effectué.
Glaucome à Angle Fermé
Les ISRS, y compris l'escitalopram, peuvent avoir un effet sur la taille de la pupille et provoquer une mydriase. Cet effet mydriatique a le potentiel de réduire l'angle de l'œil, ce qui entraîne une augmentation de la pression intraoculaire et un glaucome à angle fermé, en particulier chez les patients prédisposés. L'escitalopram doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de glaucome.

I. Les Interactions médicamenteuses
Interactions pharmacodynamiques
Combinaisons contre-indiquées :
IMAO non sélectifs irréversibles
Des cas de réactions graves ont été rapportés chez des patients recevant un ISRS en association avec un inhibiteur non sélectif et irréversible de la monoamine-oxydase (IMAO) et chez des patients ayant arrêté récemment le traitement par ISRS et ayant commencé un traitement par IMAO. Dans certains cas, le patient a développé un syndrome sérotoninergique.
L'escitalopram est contre-indiqué en association avec des IMAO non sélectifs et irréversibles. L'escitalopram peut être commencé 14 jours après l'arrêt du traitement avec un IMAO irréversible. Au moins 7 jours doivent s'écouler après l'arrêt du traitement avec l'escitalopram avant de débuter un IMAO non sélectif et irréversible.
Inhibiteur réversible et sélectif de la MAO-A (moclobémide)
En raison du risque de syndrome sérotoninergique, l'association de l'escitalopram avec un inhibiteur de la MAO-A tel que le moclobémide est contre-indiquée. Si la combinaison s'avère nécessaire, elle doit être démarrée à la dose minimale recommandée et la surveillance clinique doit être renforcée.
MAO-inhibiteur réversible non-sélectif (linézolide)
L'antibiotique linézolide est un inhibiteur de la MAO réversible non sélectif et ne doit pas être administré aux patients traités par l'escitalopram. Si la combinaison s'avère nécessaire, elle doit être administrée avec des doses minimales et sous étroite surveillance clinique.
Inhibiteur sélectif et irréversible de la MAO-B (sélégiline)
En association avec la sélégiline (inhibiteur irréversible de la MAO-B), la prudence s'impose en raison du risque de développer un syndrome sérotoninergique. Des doses de sélégiline allant jusqu'à 10 mg / jour ont été administrées en toute sécurité avec du citalopram racémique.
Allongement de l'Intervalle QT
Les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'escitalopram combiné à d'autres médicaments qui allonge l'intervalle QT n'ont pas été réalisées. Un effet additif de l'escitalopram et de ces médicaments ne peut être exclu. Par conséquent, l'administration concomitante d'escitalopram avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT, tels que les antiarythmiques de classe IA et III, les antipsychotiques (ex. dérivés de phénothiazine, pimozide, halopéridol), les antidépresseurs tricycliques, certains agents antimicrobiens (ex. la sparfloxacine, la moxifloxacine, l'érythromycine IV, la pentamidine, le traitement antipaludique en particulier l'halofantrine), certains antihistaminiques (ex. l'astémizole, la mizolastine) sont contre-indiqués.
Associations nécessitant des précautions d'utilisation :
Médicaments sérotoninergiques
L'administration concomitante avec des médicaments sérotoninergiques (ex. tramadol, sumatriptan et d'autres triptans) peut entraîner un syndrome sérotoninergique.
Médicaments abaissant le seuil de crise
Les ISRS peuvent abaisser le seuil de crise. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments capables d'abaisser le seuil critique (ex. les antidépresseurs (tricycliques, ISRS), les neuroleptiques (phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones), méfloquine, bupropion et tramadol).
Lithium, tryptophane
Des cas d'effets améliorés ont été signalés lorsque des ISRS ont été administrés en même temps que du lithium ou du tryptophane, par conséquent, l'utilisation concomitante d'ISRS avec ces médicaments doit être effectuée avec précaution.
Millepertuis
L'utilisation concomitante d'ISRS et de plantes médicinales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables
Hémorragie
Des effets anticoagulants altérés peuvent survenir lorsque escitalopram est associé à des anticoagulants oraux. Les patients recevant un traitement anticoagulant oral doivent être attentivement surveillés de la coagulation lorsque escitalopram est démarré ou arrêté. L'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut augmenter la tendance hémorragique.
Alcool
Aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique n'est envisagé entre l'escitalopram et l'alcool. Cependant, comme avec d'autres médicaments psychotropes, la combinaison avec de l'alcool n'est pas conseillée.
Médicaments induisant une hypokaliémie / hypomagnésémie
La prudence s'impose en cas d'utilisation concomitante d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie, car ces affections augmentent le risque d'arythmie maligne

Interactions pharmacocinétiques
Influence d'autres médicaments sur les propriétés pharmacocinétiques de l'escitalopram
Le métabolisme de l'escitalopram est principalement médié par le CYP2C19. Le CYP3A4 et le CYP2D6 peuvent également contribuer au métabolisme, bien que dans une moindre mesure. Le métabolisme du principal métabolite S-DCT (escitalopram déméthylé) semble être partiellement catalysé par le CYP2D6.
L'administration concomitante d'escitalopram et d'oméprazole à raison de 30 mg une fois par jour (un inhibiteur du CYP2C19) a entraîné une augmentation modérée (environ 50%) des concentrations plasmatiques de l'escitalopram.
L'administration concomitante d'escitalopram et de cimétidine 400 mg deux fois par jour (inhibiteur enzymatique général modérément puissant) a entraîné une augmentation modérée (environ 70%) des concentrations plasmatiques de l'escitalopram. La prudence est recommandée lors de l'administration de l'escitalopram en association avec la cimétidine. Un ajustement de la dose peut être justifié.
Par conséquent, des précautions doivent être prises en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs du CYP2C19 (ex. l'oméprazole, l'ésoméprazole, la fluvoxamine, le lansoprazole, la ticlopidine) ou la cimétidine. Une réduction de la dose d'escitalopram peut être nécessaire en fonction de la surveillance des effets secondaires pendant le traitement concomitant.
Effet de l'escitalopram sur les propriétés pharmacocinétiques d'autres médicaments
L'escitalopram est un inhibiteur de l'enzyme CYP2D6. La prudence est recommandée lorsque l'escitalopram est coadministré avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par cette enzyme et qui ont un index thérapeutique étroit, ex. le flécaïnide, la propafénone et le métoprolol (lorsqu'ils sont utilisés en cas d'insuffisance cardiaque), ou certains médicaments agissant sur le SNC qui sont principalement métabolisés par le CYP2D6, ex. les antidépresseurs tels que la désipramine, la clomipramine et la nortriptyline ou les antipsychotiques comme la rispéridone, la thioridazine et l'halopéridol. Un ajustement du sosag peut être justifié.
L'administration concomitante de Desipramine ou de métoprolol a entraîné dans les deux cas une double augmentation des taux plasmatiques de ces deux substrats du CYP2D6.
Des études *in vitro* ont démontré que l'escitalopram peut également entraîner une faible inhibition du CYP2C19. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de médicaments métabolisés par le CYP2C19.

J. L'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement
Grossesse
Pour l'escitalopram, seules des données cliniques limitées sont disponibles concernant les grossesses exposées.
Les études animales ont montré la toxicité pour la reproduction. Escitalopram ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse à moins que ce ne soit clairement nécessaire et seulement après un examen attentif du rapport bénéfice / risque.
Les nouveau-nés doivent être surveillés si l'utilisation de l'escitalopram par la mère se poursuit pendant les derniers stades de la grossesse, particulièrement au cours du troisième trimestre. L'arrêt brusque devrait être évité pendant la grossesse.
Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après l'utilisation de ISRS / IRSN maternel aux stades ultérieurs de la grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de température, difficulté à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblement, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence et difficulté à dormir. Ces symptômes peuvent être dus à des effets sérotoninergiques ou à des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, les complications commencent immédiatement ou rapidement (<24 heures) après l'accouchement.
Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN). Le risque observé était d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, 1 à 2 cas de HPPN pour 1000 grossesses se produisent.

Allaitement
On s'attend à ce que l'escitalopram soit excrété dans le lait maternel.
Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement.

Fertilité
Les données chez l'animal ont montré que citalopram peut affecter la qualité du sperme (voir section 5.3). Les rapports de cas humains avec certains ISRS ont montré qu'un effet sur la qualité du sperme est réversible. L'impact sur la fertilité humaine n'a pas été observé jusqu'à présent.

K. Les effets secondaires
Les effets indésirables sont les plus fréquents au cours de la première ou de la deuxième semaine de traitement et diminuent habituellement en intensité et en fréquence avec la poursuite du traitement.
Liste tabulée des Réactions Indésirables
Les effets indésirables connus pour les ISRS et également signalés pour l'escitalopram dans les études cliniques contrôlées contre placebo ou comme événements post-commercialisation spontanés sont listés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence.
Les fréquences sont tirées d'études cliniques ; elles ne sont pas corrigées du placebo. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à < 1/10), atypique (≥1/1 000 à < 1/100), rare (≥1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) ou inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Classe de Système d'Organe	**Fréquence**	Effet Indésirable
Troubles du système sanguin et lymphatique	Inconnu	Thrombocytopénie
Troubles du système immunitaire	Rare	Réaction anaphylactique
Troubles endocriniens	Inconnu	Sécrétion d'ADH inappropriée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit, augmentation du poids
	Atypique	Diminution de poids
	Inconnu	Hyponatrémie, anorexie[1]
Troubles psychiatriques	Fréquent	Anxiété, agitation, rêves anormaux Diminution de la libido Femme : anorgasmie
	Atypique	Bruxisme, agitation, nervosité, attaque de panique, état de confusion
	Rare	Agression, dépersonnalisation, hallucination
	Inconnu	Manie, idéation suicidaire, comportement suicidaire[2]
Troubles du système nerveux	Très Fréquent	migraine
	Fréquent	Insomnie, somnolence, vertiges, paresthésies, tremblements
	Atypique	Perturbation du goût, trouble du sommeil, syncope
	Rare	Syndrome sérotoninergique
	Inconnu	Dyskinésie, troubles du mouvement, convulsions, agitation psychomotrice / akathisie[1]
Troubles oculaires	Atypique	Mydriase, trouble visuel
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Atypique	Acouphènes
Troubles cardiaques	Atypique	Tachycardie
	Rare	Bradycardie
	Inconnu	Électrocardiogramme allongement du QT Arythmie ventriculaire y compris torsade de pointes
Troubles vasculaires	Inconnu	Hypotension orthostatique
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquent	Sinusite, bâillements
	Atypique	épistaxis
Troubles gastro-intestinaux	Très Fréquent	Nausée
	Fréquent	Diarrhée, constipation, vomissement, sécheresse buccale
	Atypique	Hémorragies gastro-intestinales (y compris l'hémorragie rectale)
Troubles hépatobiliaires	Inconnu	Hépatite, test de la fonction hépatique anormal
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Fréquent	Transpiration accrue
	Atypique	Urticaire, alopécie, éruption cutanée, prurit
	Inconnu	Ecchymose, angioedèmes
Troubles musculosquelettiques du tissu conjonctif	Fréquent	Arthralgie, myalgie
Troubles rénaux et urinaires	Inconnu	Rétention urinaire
Troubles du système reproductif et du sein	Fréquent	Homme : trouble de l'éjaculation, impuissance
	Atypique	Femme : métrorragie, ménorragie
	Inconnu	Galactorrhée Homme : priapisme
Troubles généraux et conditions du site d'administration	Fréquent	Fatigue, pyrexie
	Atypique	Œdème

[1] Ces événements ont été rapportés pour la classe thérapeutique des ISRS.
[2] Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été signalés pendant le traitement avec l'escitalopram ou tôt après l'arrêt du traitement.

Allongement de l'Intervalle QT
Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, y compris des torsades de pointes, ont été rapportés après la commercialisation, principalement chez les femmes, avec l'hypokaliémie, ou avec un allongement préexistant de l'intervalle QT ou d'autres maladies cardiaques.
Effets de classe
Des études épidémiologiques, principalement menées chez des patients de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des ISRS et des ATC. Le mécanisme menant à ce risque n'est pas connu.
Symptômes d'arrêt du traitement à l'arrêt du traitement
L'arrêt des ISRS / IRSN (en particulier lorsque brutal) conduit généralement à des symptômes d'arrêt. Vertiges, troubles sensoriels (y compris paresthésie et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et / ou vomissements, tremblements, confusion, transpiration, maux de tête, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels sont les réactions les plus fréquemment rapportées. En général, ces événements sont légers à modérés et spontanément résolus chez certains patients, mais ils peuvent être graves et / ou prolongés. Il est donc conseillé que lorsque le traitement avec escitalopram n'est plus requis, l'arrêt progressif par réduction progressive de la dose doit être effectué.

L. Le surdosage
Toxicité
Les données cliniques sur le surdosage de l'escitalopram sont limitées et de nombreux cas impliquent des surdoses concomitantes d'autres médicaments. Dans la majorité des cas, des symptômes légers ou aucuns symptômes n'ont été signalés. Des cas mortels de surdosage d'escitalopram ont rarement été rapportés avec l'escitalopram seu ; la majorité des cas ont impliqué un surdosage avec des médicaments concomitants. Des doses comprises entre 400 et 800 mg d'escitalopram seul ont été prises sans symptômes graves.
Symptômes
Les symptômes observés en cas de surdosage d'escitalopram incluent des symptômes principalement liés au système nerveux central (allant des étourdissements, des tremblements et de l'agitation aux rares cas de syndrome sérotoninergique, de convulsions et de coma), du système gastro-intestinal (nausées / vomissements) et du système cardiovasculaire (hypotension, tachycardie, allongement de l'intervalle QT et arythmie) et l'équilibre électrolytique / hydrique (hypokaliémie, hyponatrémie).
Gestion
Il n'y a pas d'antidote spécifique. Établissez et maintenez une voie aérienne, assurez une oxygénation adéquate et une fonction respiratoire. Un lavage gastrique et l'utilisation de charbon actif doivent être envisagés. Un lavage gastrique doit être effectué dès que possible après l'ingestion orale. La surveillance des signes cardiaques et des signes vitaux est recommandée, de même que des mesures symptomatiques générales de soutien.
La surveillance de l'ECG est recommandée en cas de surdosage chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive / bradyarythmie, chez les patients utilisant des médicaments concomitants qui allongent l'intervalle QT, ou chez les patients présentant un métabolisme altéré, ex. insuffisance hépatique.

M. Les données pharmacocinétiques
Groupe pharmacothérapeutique : antidépresseurs, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine
Code ATC : N 06 AB 10
Mécanisme d'action
Escitalopram est un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (5-HT) avec une forte affinité pour le site de liaison primaire. Il se lie également à un site allostérique sur le transporteur de la sérotonine, avec une affinité 1000 fois plus faible.
Escitalopram n'a pas ou peu d'affinité pour un certain nombre de récepteurs incluant les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_2, DA D_1 et D_2, les récepteurs α_1-, α_2-, β-adrénergiques, histamine H_1, muscarine cholinergique, benzodiazépine et opioïde.
L'inhibition de la réabsorption de la 5-HT est le seul mécanisme d'action probable expliquant les effets pharmacologiques et cliniques de l'escitalopram.

N. Les données pharmacocinétiques
Absorption : L'absorption est presque complète et indépendante de l'apport alimentaire. (Durée moyenne jusqu'à la concentration maximale (T_{max} moyenne) est de 4 heures après plusieurs doses).
Comme pour le citalopram racémique, la biodisponibilité absolue de l'escitalopram devrait être d'environ 80%.
Distribution : Le volume de distribution apparent ($V_{d,\beta}$ / F) après administration orale est d'environ 12 à 26 L / kg. La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 80% pour l'escitalopram et ses principaux métabolites.
Biotransformation : Escitalopram est métabolisé dans le foie en métabolites déméthylés et didéméthylés. Les deux sont pharmacologiquement actifs. Alternativement, l'azote peut être oxydé pour former le métabolite N-oxyde. La substance mère et les métabolites sont partiellement excrétés sous forme de glucuronides. Après plusieurs doses, les concentrations moyennes des métabolites déméthyl et didéméthyl sont habituellement de 28-31% et <5%, respectivement, de la concentration de l'escitalopram. La biotransformation de l'escitalopram en métabolite déméthylé est principalement médiée par le CYP2C19. Une contribution des enzymes CYP3A4 et CYP2D6 est possible.
Élimination : La demi-vie d'élimination ($t½_{\beta}$) après plusieurs doses est d'environ 30 heures et la clairance plasmatique orale (Cl_{oral}) est d'environ 0,6 L / min. Les principaux métabolites ont une demi-vie significativement plus longue. L'escitalopram et les principaux métabolites sont supposés être éliminés par les voies hépatique (métabolique) et rénale, la majeure partie de la dose étant excrétée sous forme de métabolites dans l'urine.
Linéarité : Il y a une pharmacocinétique linéaire. Les niveaux de plasma à l'état d'équilibre sont atteints en environ 1 semaine. Les concentrations moyennes à l'état d'équilibre de 50 nmol / L (de 20 à 125 nmol / L) sont atteintes à une dose quotidienne de 10 mg.
Patients âgés (> 65 ans) : L'escitalopram semble être éliminé plus lentement chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes. L'exposition systémique (ASC) est environ 50% plus élevée chez les personnes âgées par rapport aux jeunes volontaires en bonne santé.
Fonction hépatique réduite : Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (critères A et B de Child-Pugh), la demi-vie de l'escitalopram était environ deux fois plus longue et l'exposition était environ 60% plus élevée que chez les sujets ayant une fonction hépatique normale.
Fonction rénale réduite : Avec le citalopram racémique, une demi-vie plus longue et une augmentation mineure de l'exposition ont été observées chez des patients ayant une fonction rénale réduite (CL_{cr} 10-53 ml / min). Les concentrations plasmatiques des métabolites n'ont pas été étudiées, mais elles peuvent être élevées.
Polymorphisme : Il a été observé que les métaboliseurs lents en ce qui concerne le CYP2C19 ont une concentration plasmatique de l'escitalopram deux fois plus élevée que les métaboliseurs rapides. Aucun changement significatif de l'exposition n'a été observé chez les métaboliseurs lents par rapport au CYP2D6.

O. Incompatibilités
Aucune connue

P. Les conditions de conservation
Conserver en dessous de 30°C. Tenir hors de la portée des enfants.

Q. Le mode d'emploi en manutention
Aucune connue

R. Effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines
Bien qu'il ait été démontré que l'escitalopram n'affecte pas la fonction intellectuelle ou la performance psychomotrice, tout médicament psychoactif peut altérer le jugement ou les compétences. Les patients doivent être avertis du risque potentiel d'une influence sur leur capacité à conduire une voiture et à utiliser des machines.

S. Inscription dans une liste de substances toxiques, le cas échéant
Aucune connue

T. Le nom et l'adresse du (des) fabricant(s)
MICRO LABS LIMITED
92, Sipcot Industrial Complex,
Hosur-635 126 (T.N), INDE.

U. Le nom et l'adresse du titulaire d'AMM
MICRO LABS LIMITED
No.27, Race Course Road,
Bangalore-560 001, INDE.
Tél. : +91 80 2237 0451-57
Fax : +91 80 2237 0463
Courriel : global@microlabs.in

V. Emballage
10 Comprimés sont emballés dans une plaquette alvéolée
Ces 3 ampoules sont emballées dans un carton avec une notice

W. La date de dernière mise à jour de la notice : Mai 2018

X. « Si vous avez un doute n'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien »

Reg.LLa-2592