RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Escitalopram Teva Pharma B.V. 5 mg compresse orodispersibili
Escitalopram Teva Pharma B.V. 10 mg compresse orodispersibili
Escitalopram Teva Pharma B.V. 20 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Escitalopram Teva Pharma B.V. 5 mg: Ogni compressa contiene 5 mg di escitalopram equivalenti a 6.3875 mg di escitalopram ossalato
Escitalopram Teva Pharma B.V. 10 mg: Ogni compressa contiene 10 mg di escitalopram equivalenti a 12.775 mg di escitalopram ossalato
Escitalopram Teva Pharma B.V. 20 mg: Ogni compressa contiene 20 mg di escitalopram equivalenti a 25.55 mg di escitalopram ossalato

Eccipiente(i) con effetti noti:
Ogni compressa da 5 mg contiene 58.935 mg di lattosio monoidrato
Ogni compressa da 10 mg contiene 117.87 mg di lattosio monoidrato
Ogni compressa da 20 mg contiene 235.74 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile

Escitalopram Teva Pharma B.V. 5 mg: compresse piatte, rotonde, di colore bianco-biancastro con bordi smussati e un diametro di 7 mm riportanti la scritta "5" su un lato.
Escitalopram Teva Pharma B.V. 10 mg: compresse piatte, rotonde, di colore bianco-biancastro con bordi smussati e un diametro di 9 mm, riportanti la scritta "10" su un lato.
Escitalopram Teva Pharma B.V. 20 mg: compresse piatte, rotonde, di colore bianco-biancastro con bordi smussati e un diametro di 12 mm riportanti la scritta "20" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di episodi depressivi maggiori
Trattamento del disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia.
Trattamento del disturbo d'ansia sociale (fobia sociale).
Trattamento del disturbo d'ansia generalizzato.
Trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La sicurezza di dosi giornaliere superiori a 20 mg non è stata dimostrata.

<u>Modo di somministrazione</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Escitalopram Teva Pharma B.V. viene somministrato in un'unica dose giornaliera e può essere assunto indipendentemente dai pasti. La compressa deve essere posta sulla lingua, dove si disintegra rapidamente e può essere quindi ingerita senza acqua. La compressa orodispersibile è fragile e deve essere maneggiata con cura

Escitalopram Teva Pharma B.V. compresse orodispersibili è bioequivalente a escitalopram compresse rivestite con film, con velocità e grado di assorbimento simile. Ha lo stesso dosaggio e frequenza di somministrazione di escitalopram compresse rivestite con film. Escitalopram Teva Pharma B.V. compresse orodispersibili può essere usato in alternativa ad escitalopram compresse rivestite con film.

Posologia
Escitalopram Teva Pharma B.V. non è adatto per tutti i dosaggi descritti di seguito. Per questi dosaggi, sono disponibili sul mercato altri prodotti contenenti escitalopram.

Episodi depressivi maggiori
La dose abituale è di 10 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata ad un massimo di 20 mg al giorno, in funzione della risposta individuale del paziente.

Per ottenere la risposta antidepressiva sono necessarie in genere 2-4 settimane di trattamento. Dopo la risoluzione dei sintomi, è necessario un periodo di trattamento di almeno 6 mesi per il consolidamento della risposta.

Disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia
Per la prima settimana di trattamento si raccomanda una dose iniziale di 5 mg che viene poi aumentata a 10 mg al giorno. La dose può essere ulteriormente aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno, in base alla risposta individuale del paziente.

L'efficacia massima viene raggiunta dopo circa 3 mesi. Il trattamento dura diversi mesi.

Disturbo d'ansia sociale
La dose abituale è di 10 mg una volta al giorno. Sono necessarie in genere 2-4 settimane per ottenere un sollievo dai sintomi. La dose può essere successivamente ridotta a 5 mg o aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno, in funzione della risposta individuale del paziente.

Il disturbo d'ansia sociale è una patologia a decorso cronico, e si raccomanda un trattamento di 12 settimane per consolidare la risposta. Il trattamento a lungo termine nei pazienti che hanno risposto alla terapia è stato studiato per 6 mesi e può essere considerato su base individuale per la prevenzione delle recidive; i benefici del trattamento devono essere rivalutati ad intervalli regolari.

La definizione di "disturbo d'ansia sociale" si riferisce ad una terminologia diagnostica ben definita di un disturbo specifico, che non deve essere confuso con l'eccessiva timidezza. La farmacoterapia è indicata solo se il disturbo interferisce in modo significativo con le attività professionali e sociali.

Il ruolo di questo trattamento rispetto alla terapia cognitiva comportamentale non è stato valutato. La farmacoterapia è parte di una strategia terapeutica globale.

Disturbo d'ansia generalizzato
La dose iniziale è di 10 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata ad un massimo di 20 mg al giorno, in base alla risposta individuale del paziente.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il trattamento a lungo termine nei pazienti che hanno risposto alla terapia è stato valutato per almeno 6 mesi in pazienti che assumevano 20 mg al giorno. I benefici del trattamento e la dose devono essere rivalutati ad intervalli regolari (vedere paragrafo 5.1).

Disturbo Ossessivo-Compulsivo
La dose iniziale è di 10 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata ad un massimo di 20 mg al giorno, in base alla risposta individuale del paziente.

Dato che il disturbo ossessivo-compulsivo è una patologia cronica, i pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente per assicurare l'assenza di sintomi.

I benefici del trattamento e la dose devono essere rivalutati ad intervalli regolari (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti anziani (> 65 anni)
La dose iniziale è 5 mg/die. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata a 10 mg al giorno (vedere paragrafo 5.2).

L'efficacia di escitalopram nel disturbo d'ansia sociale non è stata valutata nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica
Escitalopram Teva Pharma B.V. non deve essere utilizzato nel trattamento dei bambini e degli adolescenti al di sotto dei 18 anni (vedere paragrafo 4.4).

Ridotta funzionalità renale
Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario un aggiustamento del dosaggio. Si raccomanda cautela nel caso di pazienti con funzionalità renale gravemente ridotta (CL_{CR} inferiore a 30 ml/minuto) (vedere paragrafo 5.2).

Ridotta funzionalità epatica
Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata si raccomanda una dose iniziale di 5 mg/die per le prime due settimane di trattamento. La dose può essere aumentata a 10 mg/die, in funzione della risposta individuale del paziente. Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta si raccomanda cautela ed una maggiore attenzione alla titolazione posologica (vedere paragrafo 5.2).

Metabolizzatori lenti del CYP2C19
Nei pazienti noti per essere metabolizzatori lenti del CYP2C19, si raccomanda una dose iniziale di 5 mg/die durante le prime due settimane di trattamento. La dose può essere aumentata a 10 mg/die, in base alla risposta individuale del paziente (vedere paragrafo 5.2).

Sintomi da sospensione osservati in seguito all'interruzione del trattamento
L'interruzione improvvisa del trattamento deve essere evitata. Quando si interrompe il trattamento con escitalopram la dose deve essere ridotta gradualmente nell'arco di una o due settimane, in modo da ridurre il rischio di reazioni da sospensione (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8). Nel caso in cui si manifestino sintomi intollerabili in seguito alla riduzione della dose o per l'interruzione del trattamento, si può prendere in considerazione la possibilità di ripristinare la dose precedente. Successivamente, il medico può continuare a ridurre la dose, ma in modo più graduale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad escitalopram o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il trattamento concomitante con inibitori non selettivi irreversibili delle monoammino-ossidasi (MAO-inibitori) è controindicato a causa del rischio di insorgenza di sindrome serotoninergica con sintomi correlati quali agitazione, tremore, ipertermia, ecc. (vedere paragrafo 4.5)

L'associazione di escitalopram con inibitori reversibili delle MAO-A (ad es. moclobemide) o con linezolid, un inibitore non selettivo reversibile delle MAO, è controindicata a causa del rischio di insorgenza di sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.5).

Escitalopram è controindicato per i pazienti di cui è noto che sono affetti da prolungamento dell'intervallo QT o da una sindrome congenita del QT lungo.

Escitalopram è controindicato in co-sommonistrazione con medicinali noti per causare un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le seguenti avvertenze speciali e precauzioni sono applicabili alla classe terapeutica degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).

Popolazione pediatrica
Escitalopram non deve essere usato per il trattamento dei bambini e degli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (prevalentemente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati più frequentemente negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se tuttavia, in base alle esigenze mediche, viene comunque presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato per l'eventuale comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, non sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Ansia paradossa
Alcuni pazienti con disturbo da attacchi di panico possono manifestare un'accentuazione dei sintomi ansiosi all'inizio del trattamento con antidepressivi. Questa reazione paradossa di solito tende ad attenuarsi nel corso di due settimane di trattamento continuato. Si consiglia l'impiego di una dose iniziale bassa per ridurre la probabilità di un effetto ansiogeno (vedere paragrafo 4.2).

Convulsioni
Il medicinale deve essere sospeso se un paziente per la prima volta manifesta convulsioni, oppure se c'è un aumento della frequenza delle crisi convulsive (in pazienti con precedente diagnosi di epilessia). Gli SSRI devono essere evitati nei pazienti con epilessia instabile, ed i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati.

Mania
Gli SSRI devono essere usati con cautela nei pazienti con anamnesi di mania/ipomania. Gli SSRI devono essere sospesi nei pazienti che entrano in una fase maniacale.
Diabete
Nei pazienti diabetici il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico (ipoglicemia o iperglicemia). Potrebbe quindi rendersi necessario modificare il dosaggio dell'insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento del quadro clinico
La depressione è associata ad aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Tale rischio persiste fino a quando si verifica una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. L'esperienza clinica generale indica che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi di miglioramento della malattia.

Anche altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritto escitalopram possono essere associate ad un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste patologie possono essere in comorbilità con il disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con altri disturbi psichiatrici si devono pertanto osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore.

Pazienti con anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una meta-analisi relativa a studi clinici controllati verso placebo condotti impiegando farmaci antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei pazienti di età inferiore ai 25 anni trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo.
È quindi necessaria una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, durante la terapia, specie nelle prime fasi del trattamento e dopo variazioni del dosaggio. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti in merito alla necessità di monitorare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamenti o pensieri suicidari e insoliti cambiamenti comportamentali, e di rivolgersi immediatamente al medico se compaiono questi sintomi.

Acatisia/irrequietezza psicomotoria
L'uso di SSRI/SNRI è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione soggettiva spiacevole o stressante di irrequietezza psicomotoria con bisogno di muoversi spesso e accompagnata dall'incapacità di stare seduti o fermi in piedi. Questo è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che presentano tali sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

Iponatriemia
L'iponatriemia, probabilmente dovuta ad una secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH), è stata riportata raramente con l'uso di SSRI e generalmente si risolve con l'interruzione della terapia. Si richiede cautela nei pazienti a rischio come gli anziani, i pazienti cirrotici o i pazienti trattati in concomitanza con farmaci noti per causare iponatriemia.

Emorragia
Durante il trattamento con SSRI sono stati riferiti casi di anomalie nelle manifestazioni emorragiche cutanee, come ecchimosi, e porpora. Si consiglia cautela nei pazienti che assumono SSRI, specie in concomitanza con anticoagulanti orali, con medicinali noti per influenzare la funzione piastrinica [ad es. antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggioranza degli antidepressivi triciclici, l'acido acetilsalicilico e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipiridamolo], come pure nei pazienti con tendenza nota al sanguinamento.

Terapia elettroconvulsiva (ECT)
L'esperienza clinica riguardo la somministrazione concomitante di SSRI e ECT è limitata, pertanto si consiglia cautela.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sindrome serotoninergica
Si consiglia cautela nel caso di uso concomitante di escitalopram e medicinali con effetti serotoninergici come sumatriptan o altri triptani, tramadolo e triptofano.
In rari casi la sindrome serotoninergica è stata riportata in pazienti che assumevano SSRI in concomitanza con medicinali serotoninergici. Una combinazione di sintomi come agitazione, tremore, mioclono ed ipertermia possono indicare lo sviluppo di questa condizione. In questo caso il trattamento con SSRI e medicinali serotoninergici deve essere interrotto immediatamente e si deve instaurare un trattamento sintomatico.

Erba di San Giovanni
L'uso concomitante di SSRI e di preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) può indurre un'aumentata incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5).

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento
I sintomi da sospensione osservati quando il trattamento viene interrotto sono comuni, in particolare in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici gli eventi avversi osservati alla sospensione del trattamento sono stati riportati circa nel 25% dei pazienti trattati con escitalopram e nel 15% dei pazienti che hanno assunto placebo.

Il rischio di comparsa dei sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata della terapia, la dose e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono state vertigini, disturbi del sensorio (compresa parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (comprese insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata; tuttavia in alcuni pazienti può essere di entità grave. In genere questi sintomi compaiono entro i primi giorni di sospensione del trattamento, ma vi sono stati casi molto rari nei quali tale sintomatologia è stata osservata in pazienti che avevano inavvertitamente saltato una dose. In genere questi sintomi sono autolimitanti e di solito si risolvono entro 2 settimane, sebbene in alcuni individui possono durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto di ridurre gradualmente la dose di escitalopram quando si sospende il trattamento, nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento", paragrafo 4.2)."

Coronaropatia cardiaca
A causa della limitata esperienza clinica, si raccomanda cautela nei pazienti con malattia coronarica cardiaca (vedere paragrafo 5.3).

Prolungamento del tratto QT
Escitalopram è risultato causare un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT. Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassiemia o con un preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 e 5.1).

Si consiglia cautela nei pazienti affetti da significativa bradicardia, in pazienti con recente infarto acuto del miocardio o con insufficienza cardiaca non compensata.

Squilibri elettrolitici come ipopotassiemia e ipomagnesemia aumentano il rischio di aritmie maligne e devono essere corretti prima di iniziare il trattamento con escitalopram.

Se si trattano pazienti con patologia cardiaca stabile, si deve considerare l'opportunità di effettuare un controllo ECG prima di iniziare il trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Se durante il trattamento con escitalopram si dovessero presentare segni di aritmia cardiaca, il trattamento deve essere sospeso e deve essere effettuato un ECG.

Glaucoma ad angolo chiuso
Gli SSRI, incluso escitalopram, possono avere effetto sul diametro delle pupille con conseguente midriasi. Questo effetto midriatico può ridurre l'angolo dell'occhio con conseguente aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, specialmente in pazienti predisposti. Escitalopram deve pertanto essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o storia di glaucoma.

Questo medicinale contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Associazioni controindicate:
Inibitori non selettivi irreversibili delle MAO
Casi di reazioni gravi sono stati segnalati in pazienti in trattamento con un SSRI in associazione con inibitori non selettivi irreversibili delle monoammino-ossidasi (MAO) ed in pazienti che avevano recentemente interrotto il trattamento con un SSRI ed avevano iniziato quello con un inibitore delle monoammino-ossidasi (IMAO) (vedere paragrafo 4.3). In alcuni casi i pazienti hanno sviluppato una sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.8).

La co-somministrazione di escitalopram con IMAO non selettivi irreversibili è controindicata. Il trattamento con escitalopram può essere iniziato 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO irreversibile. Prima di iniziare un trattamento con un IMAO non selettivo irreversibile devono trascorrere almeno 7 giorni dall'interruzione del trattamento con escitalopram.

Inibitore selettivo reversibile delle MAO-A (moclobemide)
È controindicata la somministrazione concomitante di escitalopram con un inibitore della MAO-A, a causa del rischio di sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3). Qualora l'associazione si rivelasse necessaria, il trattamento deve essere iniziato con il dosaggio minimo raccomandato, adottando uno stretto monitoraggio clinico.

Inibitore non selettivo reversibile delle MAO (linezolid)
L'antibiotico linezolid è un inibitore non selettivo reversibile delle MAO e non deve essere somministrato a pazienti trattati con escitalopram. Qualora l'associazione si rendesse necessaria, si deve iniziare con il dosaggio minimo e sotto stretto monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.3).

Inibitore selettivo irreversibile delle MAO-B (selegilina)
È richiesta cautela nella somministrazione concomitante di escitalopram e selegilina (inibitore irreversibile delle MAO-B) a causa del rischio di sindrome serotoninergica. Dosi di selegilina fino a 10 mg/die sono state co-somministrate in sicurezza con il composto racemo citalopram.

Prolungamento del tratto QT

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica e farmacodinamica sull'associazione tra escitalopram e altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Non può essere escluso un effetto additivo di escitalopram con tali medicinali. Di conseguenza, è controindicata la somministrazione concomitante di escitalopram con medicinali che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici di classe IA e III, antipsicotici (come derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), antidepressivi triciclici, alcuni agenti antimicrobici (come sparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina, trattamenti antimalarici, in particolare alofantrina), alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

Medicinali serotoninergici
La somministrazione concomitante di medicinali ad azione serotoninergica (ad es. tramadolo, sumatriptan e altri triptani) può causare sindrome serotoninergica

Medicinali che abbassano la soglia convulsiva
Gli SSRI possono abbassare la soglia convulsiva. Si consiglia quindi cautela quando escitalopram viene co-somministrato con altri medicinali in grado di abbassare la soglia convulsiva [ad es. antidepressivi, (triciclici, SSRI), neurolettici (fenotiazina, tioxanteni, e butirrofenoni), meflochina, buproprione e tramadolo].

Litio, triptofano
Sono stati segnalati casi di potenziamento degli effetti serotoninergici quando gli SSRI sono stati somministrati in associazione a litio o triptofano. Pertanto si consiglia cautela durante l'uso concomitante di escitalopram con SSRI.

Erba di San Giovanni
L'uso concomitante di SSRI e preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) può risultare in un'aumentata incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Emorragia
Quando escitalopram è associato ad anticoagulanti orali possono manifestarsi alterazioni degli effetti anticoagulanti. I pazienti in terapia con anticoagulanti orali devono ricevere un attento monitoraggio dei parametri della coagulazione all'inizio o alla interruzione della terapia con escitalopram (vedere paragrafo 4.4).
L'uso concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) può aumentare la tendenza al sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Alcol
Non sono attese interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra escitalopram e alcol. Tuttavia, come con altri medicinali psicotropi tale associazione non è consigliabile.

Medicinali che inducono ipokalemia/ipomagnesemia
Si raccomanda cautela quando escitalopram viene somministrato in concomitanza con medicinali che inducono ipokaliemia / ipomagnesiemia dato che questi aumentano il rischio di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Interazioni farmacocinetiche

Influenza degli altri medicinali sulla farmacocinetica di escitalopram
Il metabolismo di escitalopram è principalmente mediato dal CYP2C19. CYP3A4 e CYP2D6 possono contribuire al metabolismo sebbene in misura minore. Il metabolismo del metabolita maggiore S-DCT (escitalopram demetilato) sembra essere parzialmente catalizzato dal CYP2D6.

La somministrazione concomitante di escitalopram con omeprazolo 30 mg una volta al giorno (inibitore del CYP2C19) causa un moderato incremento (approssimativamente del 50%) delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram.

La somministrazione concomitante di escitalopram con cimetidina 400 mg due volte al giorno (inibitore enzimatico generale di moderata potenza) ha indotto un moderato (circa il 70%) aumento delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram. Pertanto, è necessaria cautela nella somministrazione concomitante di escitalopram e cimetidina. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose.

Pertanto, è necessaria cautela nella somministrazione concomitante di escitalopram ed inibitori del CYP2C19 (ad es. omeprazolo, esomeprazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) o cimetidina. Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose di escitalopram sulla base del monitoraggio degli effetti indsiderati durate il trattamento concomitante.

Effetti di escitalopram sulla farmacocinetica di altri medicinali
L'escitalopram è un inibitore dell'enzima CYP2D6. Si raccomanda cautela quando escitalopram viene somministrato in concomitanza con medicinali metabolizzati principalmente da questo enzima e con un indice terapeutico ristretto, ad es. flecainide, propafenone e metoprololo (quando utilizzati nell'insufficienza cardiaca), o con medicinali che agiscono a livello del sistema nervoso centrale e che sono principalmente metabolizzati dal CYP2D6, ad es. antidepressivi come desipramina, clomipramina e nortriptilina o antipsicotici come risperidone, tioridazina e aloperidolo. Potrebbe rendersi necessario un aggiustamento della dose.

La somministrazione concomitante con desipramina o metoprololo ha portato in entrambi i casi ad un aumento di due volte dei livelli plasmatici di questi due substrati del CYP2D6.
Studi *in vitro* hanno dimostrato che escitalopram può causare anche una debole inibizione del CYP2C19. Si raccomanda cautela in caso di uso concomitante di medicinali metabolizzati dal CYP2C19.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Sono disponibili solo dati clinici limitati relativi all'esposizione ad escitalopram in gravidanza. In studi sulla tossicità riproduttiva effettuati con escitalopram nei ratti, sono stati osservati effetti embrio-fetotossici ma non un aumento dell'incidenza di malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Escitalopram Teva Pharma B.V. non deve essere usato in gravidanza a meno che strettamente necessario e solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

I neonati di madri che hanno proseguito l'assunzione di Escitalopram Teva Pharma B.V. fino alle ultime fasi della gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre, devono essere tenuti sotto osservazione. L'interruzione improvvisa del trattamento deve essere evitata durante la gravidanza.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I seguenti sintomi possono comparire nel neonato dopo assunzione materna di SSRI/SNRI nelle ultime fasi della gravidanza: sofferenza respiratoria, cianosi, apnea, convulsioni, instabilità della temperatura corporea, difficoltà di alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperiflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà nel dormire. Questi sintomi possono essere ascritti sia ad effetti di tipo serotoninergico sia a sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicanze si manifestano immediatamente o subito dopo (<24 ore) il parto.

Dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di SSRI in gravidanza, specie nell'ultima parte della gestazione, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi su 1.000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano 1 o 2 casi di PPHN su 1.000 gravidanze.

Allattamento
E' atteso che escitalopram venga escreto nel latte materno umano. Di conseguenza, l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento.

Fertilità
I dati sugli animali hanno dimostrato che citalopram può influire sulla qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo, segnalazioni provenienti da pazienti trattati con SSRI hanno dimostrato che l'effetto sulla qualità dello sperma è reversibile. Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sebbene Escitalopram abbia dimostrato di non influire sulle funzioni intellettive o sulla performance psicomotoria, i medicinali psicoattivi possono influenzare la capacità di giudizio o d'azione. I pazienti devono essere avvisati del potenziale rischio di interferenza con la loro capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono più frequenti durante la prima o la seconda settimana di trattamento e generalmente la loro intensità e frequenza si riduce con la prosecuzione del trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse note per gli SSRI e segnalate anche con escitalopram sia in studi controllati verso placebo sia in segnalazioni spontanee dopo la commercializzazione, sono elencate di seguito secondo classificazione per sistemi e organi e la frequenza.
Le frequenze riportate sono quelle osservate negli studi clinici e non sono corrette per il placebo. Le frequenze sono così definite: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (≤1/10.000), o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema	Raro	Reazione anafilattica

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

immunitario		
Patologie endocrine	Non nota	Secrezione inappropriata di ADH
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito, aumento dell'appetito, aumento del peso corporeo
	Non comune	Diminuzione del peso corporeo
	Non nota	Iponatriemia, anoressia[2]
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia, irrequietezza, sogni anomali Donne e uomini: riduzione della libido Donne: anorgasmia
	Non comune	Bruxismo, agitazione, nervosismo, attacco di panico, stato confusionale
	Raro	Aggressività, depersonalizzazione, allucinazioni
	Non nota	Mania, ideazione suicidaria, comportamento suicidario[1]
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Insonnia, sonnolenza, vertigini, parestesia, tremore
	Non comune	Alterazione del gusto, disturbi del sonno, sincope
	Raro	Sindrome serotoninergica
	Non nota	Discinesia, disturbi del movimento, convulsioni, irrequietezza psicomotoria/ acatisia[2]
Patologie dell'occhio	Non comune	Midriasi, disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia
	Raro	Bradicardia
	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT sull'ECG Aritmia ventricolare incluse torsioni di punta
Patologie vascolari	Non nota	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Sinusite, sbadigli
	Non comune	Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Diarrea, stipsi, vomito, secchezza delle fauci
	Non comune	Emorragie gastrointestinali (inclusa emorragia rettale)
Patologie epatobiliari	Non nota	Epatite, anomalie negli esami di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Aumento della sudorazione
	Non comune	Orticaria, alopecia, eruzione cutanea, prurito
	Non nota	Ecchimosi, angioedema
Patologie del sistema	Comune	Artralgia, mialgia

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Patologie renali e urinarie	Non nota	Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Uomini: disturbi dell'eiaculazione, impotenza
	Non comune	Femmine: metrorragia, menorragia
	Non nota	Galattorrea Uomini: priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, piressia
	Non comune	Edema

Casi di ideazione suicidaria e comportamento suicidario sono stati riportati durante la terapia con escitalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).
[2] Questi eventi sono stati riportati per la classe terapeutica degli SSRI.

Prolungamento dell'intervallo QT
Durante il periodo successivo alla commercializzazione, sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT , prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassiemia o con un preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 e 5.1).
Effetti di classe: Studi epidemiologici, condotti prevalentemente in pazienti di età uguale o superiore a 50 anni, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRI e antidepressivi triciclici (TCA). Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto.

Sintomi da sospensione osservati in seguito all'interruzione del trattamento
L'interruzione del trattamento con SSRI/SNRI (specie se brusca) può frequentemente causare sintomi da sospensione. Le reazioni più frequentemente riportate sono: vertigini, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (comprese insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente questi eventi sono di intensità da lieve a moderata ed autolimitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o avere una durata prolungata. Si consiglia quindi, qualora il trattamento con escitalopram non sia più necessario, di sospendere gradualmente il trattamento riducendo progressivamente la dose (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Tossicità
I dati clinici sul sovradosaggio di escitalopram sono limitati ed in molti casi implicano sovradosaggi di altri farmaci concomitanti. Nella maggioranza dei casi i sintomi erano assenti o lievi. Casi fatali di sovradosaggio di escitalopram sono stati segnalati raramente con il solo escitalopram; nella maggior parte dei casi si trattava di sovradosaggio con più medicinali concomitanti. Dosi di solo escitalopram comprese tra 400 e 800 mg sono state assunte senza causare la comparsa di sintomi di grave entità.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sintomi
I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio con escitalopram sono quelli principalmente correlati al sistema nervoso centrale (da vertigini, tremore e agitazione a rari casi di sindrome serotoninergica, convulsioni e coma), al sistema gastrointestinale (nausea/vomito), al sistema cardiovascolare (ipotensione, tachicardia, prolungamento dell'intervallo QT e aritmia) e alle condizioni di equilibrio idroelettrolitico (ipokaliemia, iponatriemia).

Trattamento
Non esiste un antidoto specifico. E' necessario stabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree e assicurare un'adeguata ossigenazione e funzionalità respiratoria. Si deve prendere in considerazione la possibilità di effettuare una lavanda gastrica e l'utilizzo di carbone attivo. La lavanda gastrica deve essere effettuata non appena possibile dopo l'ingestione orale. Si raccomanda il monitoraggio cardiaco e dei segni vitali insieme alle consuete misure sintomatiche di supporto.
In caso di sovradosaggio è consigliabile un monitoraggio ECG in pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio / bradiaritmie, in pazienti che utilizzano medicinali concomitanti che prolungano l'intervallo QT o in pazienti con alterazioni del metabolismo, ad esempio compromissione epatica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidepressivi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina
Codice ATC: N 06 AB 10

Meccanismo d'azione
Escitalopram è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (5-HT) con un'elevata affinità per il sito di legame primario. Inoltre si lega ad un sito allosterico del trasportatore della serotonina, con un'affinità 1.000 volte inferiore.
Escitalopram non ha o ha una minima affinità per una serie di recettori, inclusi i recettori 5-HT_{1A}, 5-HT_2, DA D_1 e D_2, gli adrenorecettori α_1-, α_2-, β, i recettori istaminergici H_1, i colinergici muscarinici e i recettori per benzodiazepine e oppioidi.

L'inibizione della ricaptazione di 5-HT rappresenta l'unico probabile meccanismo d'azione in grado di spiegare gli effetti farmacologici e clinici di escitalopram.

Effetti farmacodinamici
In uno studio in doppio cieco sull'ECG, controllato con placebo in volontari sani, la modifica del basale nel QTc (correzione Fridericia) è stata di 4,3 msec (90% IC: 2,2, 6,4) alla dose di 10 mg/die e di 10,7 msec (90% IC: 8,6, 12,8) al sovradosaggio di 30 mg/die (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9).

Efficacia clinica
Episodi depressivi maggiori
Escitalopram è risultato efficace nel trattamento acuto degli episodi depressivi maggiori in tre su quattro studi a breve termine (8 settimane) in doppio cieco, controllati verso placebo. In uno studio a lungo termine sulla prevenzione delle ricadute, 274 pazienti che avevano risposto ad un trattamento di 8 settimane con escitalopram alla dose di 10 o 20 mg/die durante la fase iniziale in aperto, sono stati randomizzati per continuare il trattamento con escitalopram alla stessa dose o con placebo per un periodo fino a 36 settimane. In questo studio, nei pazienti che hanno continuato a ricevere escitalopram si è verificato un tempo

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

libero da ricadute significativamente più lungo rispetto al placebo durante le successive 36 settimane.

Disturbo d'ansia sociale
Nel disturbo d'ansia sociale escitalopram è risultato efficace sia in tre studi a breve termine (12 settimane) sia in uno studio della durata di 6 mesi sulla prevenzione delle ricadute in pazienti che avevano risposto al trattamento. L'efficacia di escitalopram alle dosi di 5, 10 e 20 mg è stata dimostrata in uno studio di determinazione della dose (dose-finding) della durata di 24 settimane.

Disturbo d'ansia generalizzato
Escitalopram alle dosi di 10 e 20 mg/die è risultato efficace in quattro su quattro degli studi controllati verso placebo.

L'insieme dei dati ottenuti da tre studi con disegno simile comprendenti 421 pazienti trattati con escitalopram e 419 pazienti trattati con placebo, ha evidenziato che rispettivamente il 47,5% e il 28,9% dei pazienti ha risposto al trattamento e che rispettivamente il 37,1% ed il 20,8% dei pazienti era in remissione sintomatologica. Un effetto intenso si è osservato dopo una settimana di trattamento.

In uno studio randomizzato di mantenimento dell'efficacia della durata compresa tra 24 e 76 settimane, condotto in 373 pazienti che avevano risposto ad un iniziale trattamento in aperto di 12 settimane, è stato dimostrato il mantenimento dell'efficacia di escitalopram alla dose di 20mg/die.

Disturbo ossessivo-compulsivo
In uno studio clinico randomizzato e in doppio cieco, la dose di 20 mg/die di escitalopram si è distinta dal placebo riguardo al punteggio totale della Y-BOCS dopo 12 settimane. Dopo 24 settimane, sia la dose da 10 mg che quella da 20 mg di escitalopram apparivano superiori rispetto al placebo.

La prevenzione delle recidive è stata dimostrata per le dosi di 10 e 20 mg/die di escitalopram in pazienti che hanno risposto ad escitalopram nel corso di uno studio in aperto della durata di 16 settimane e che hanno poi proseguito con uno studio randomizzato, in doppio cieco controllato verso placebo con una durata dell'osservazione di 24 settimane.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
L'assorbimento è quasi totale ed indipendente dall'assunzione di cibo [il tempo medio alla concentrazione massima (T_{max} medio) è di 4 ore dopo dosi multiple]. Come per il composto racemico citalopram, la biodisponibilità assoluta attesa per escitalopram è di circa l'80%.

Distribuzione
Il volume apparente di distribuzione ($V_{d,\beta}/F$) dopo somministrazione orale è di circa 12 - 26 l/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è inferiore all'80% per escitalopram e per i suoi metaboliti principali.

Biotrasformazione
Escitalopram è metabolizzato nel fegato in metaboliti demetilati e didemetilati, entrambi farmacologicamente attivi. In alternativa, l'azoto può essere ossidato per formare il metabolita N-ossido. Sia il composto progenitore che i metaboliti vengono in parte escreti come glucuronidi. In seguito alla somministrazione di dosi multiple, le concentrazioni medie dei demetil e didemetil metaboliti sono generalmente pari al 28-31% e <5% rispettivamente della concentrazione di escitalopram. La biotrasformazione di escitalopram nel metabolita

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

demetilato è mediata principalmente dal CYP2C19. E' possibile un contributo degli enzimi CYP3A4 e CYP2D6.

Eliminazione
L'emivita di eliminazione ($t_{½β}$) dopo dosi multiple è di circa 30 ore e la clearance plasmatica orale (Cl_{oral}) di circa 0,6 l/min. I metaboliti principali hanno un'emivita significativamente più lunga.
Si presume che escitalopram ed i suoi metaboliti principali vengano eliminati sia attraverso la via epatica (metabolica) sia attraverso quella renale, e la maggior parte della dose viene escreta in forma di metaboliti nelle urine.

Linearità/non linearità
La farmacocinetica appare di tipo lineare. I livelli plasmatici allo stato stazionario vengono raggiunti in circa 1 settimana. Concentrazioni medie allo stato stazionario di 50 nmol/l (range 20 - 125 nmol/l) vengono raggiunte con una dose giornaliera di 10 mg.

Pazienti anziani (> 65 anni)
Escitalopram sembra essere eliminato più lentamente nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani. L'esposizione sistemica (AUC) è di circa il 50 % più elevata negli anziani rispetto ai giovani volontari sani (vedere paragrafo 4.2).

Funzionalità epatica ridotta
Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Criteri A e B di Child-Pugh), l'emivita di escitalopram è risultata circa due volte più lunga e l'esposizione appariva di circa il 60% più elevata rispetto ai soggetti con normale funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2).

Funzionalità renale ridotta
Con il composto racemo citalopram, è stata osservata un'emivita più lunga ed un minore aumento dell'esposizione nei pazienti con ridotta funzionalità renale (CL_{cr} 10-53 ml/min). Le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti non sono state studiate, ma potrebbero risultare elevate (vedere paragrafo 4.2).

Polimorfismo
E' stato osservato che i metabolizzatori lenti del CYP2C19 hanno una concentrazione plasmatica di escitalopram due volte più elevata rispetto ai metabolizzatori veloci. Non sono state osservate significative variazioni nell'esposizione nei metabolizzatori lenti rispetto al CYP2D6 (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non è stato effettuato un programma completo convenzionale di studi preclinici, poiché gli studi tossicocinetici e tossicologici condotti nei ratti con escitalopram e citalopram hanno mostrato un profilo simile. Pertanto, tutte le informazioni su citalopram possono essere estrapolate ad escitalopram.

In studi tossicologici comparativi nei ratti, escitalopram e citalopram hanno causato tossicità cardiaca, inclusa insufficienza cardiaca congestizia, dopo alcune settimane di trattamento utilizzando dosaggi che hanno causato tossicità generale. La cardiotossicità sembra correlata alle concentrazioni plasmatiche di picco piuttosto che all'esposizione sistemica (AUC). Le concentrazioni plasmatiche di picco al livello di non effetto erano superiori (di 8 volte) a quelle raggiunte nell'uso clinico, mentre l'AUC per escitalopram era solo di 3 – 4 volte più alta dell'esposizione raggiunta durante l'uso clinico. Riguardo citalopram, i valori di AUC dell'S-enantiomero erano di 6 – 7 volte superiori rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico. I dati sono probabilmente correlati ad una influenza esagerata sulle amine

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

biogene, secondaria agli effetti farmacologici primari, con conseguenti effetti emodinamici (riduzione del flusso coronarico) ed ischemia. Comunque, l'esatto meccanismo della cardiotossicità nei ratti non è chiaro. L'esperienza clinica con citalopram e i dati degli studi clinici condotti con escitalopram, non indicano che questi dati possano avere una correlazione clinica.

Dopo trattamento per lunghi periodi con escitalopram e citalopram nei ratti, è stato osservato un incremento del contenuto di fosfolipidi in alcuni tessuti, ad es. polmone, epididimo e fegato. Questi reperti nell'epididimo e nel fegato sono stati osservati ad esposizioni simili a quelle umane. L'effetto è reversibile dopo la sospensione del trattamento. L'accumulo di fosfolipidi (fosfolipidosi) negli animali è stato osservato in associazione con molti medicinali cationici anfifilici. Non è noto se tale fenomeno possa avere una qualche rilevanza significativa nell'uomo.

Nello studio di tossicità sullo sviluppo dei ratti, effetti embriotossici (ridotto peso fetale e ritardo reversibile dell'ossificazione) sono stati osservati ad esposizioni, in termini di AUC, superiori rispetto all'esposizione raggiunta durante l'uso clinico. NNon è stato osservato un aumento della frequenza delle malformazioni. Uno studio pre- e postnatale ha mostrato una ridotta sopravvivenza durante il periodo dell'allattamento ad esposizioni, in termini di AUC, superiori rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico.

I dati sugli animali hanno dimostrato che citalopram induce una riduzione dell'indice di fertilità e dell'indice di gravidanza, una riduzione nel numero di impianti, spermatozoi anormali a livelli di esposizione ben al di sopra dell'esposizione umana. Per escitalopram non sono disponibili dati sugli animali relativi a questo aspetto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Sodio croscarmellosa
Potassio poliacrilina
Potassio acesulfame
Neoesperidina-diidrocalcone
Magnesio stearato
Aroma menta [contenente maltodestrina (di mais), amido modificato E1450 (mais ceroso) e olio di menta piperita (Mentha arvensis)],
Acido cloridrico concentrato (per l'aggiustamento del pH).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister pelabile carta/PET/alluminio//PVC/alluminio/OPA.

Confezioni da 10, 12, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 120 compresse orodispersibili

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht - Olanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINOVO DELL'AUTORIZZAZIONEN

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).