

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Escitalopram Eurogenerici 20 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene:

20 mg di escitalopram (pari a 25,56 mg di escitalopram ossalato).

Ogni goccia contiene 1 mg di escitalopram.

Eccipienti con effetti noti: Ogni goccia contiene 4,7 mg di etanolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

Soluzione chiara con un gusto amaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

- Trattamento degli episodi di depressione maggiore.
- Trattamento del disturbo da 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

Posologia

La sicurezza di una dose giornaliera superiore a 20 mg (20 gocce) non è stata dimostrata.

Episodi di depressione maggiore

Il dosaggio abituale è di 10 mg (10 gocce) una volta al giorno. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata ad un massimo di 20 mg (20 gocce) al giorno.

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

Disturbo da panico con o senza agorafobia

Per la prima settimana di trattamento la dose iniziale raccomandata è 5 mg (5 gocce) al giorno per poi essere aumentata a 10 mg (10 gocce) al giorno. La dose può essere ulteriormente aumentata fino ad un massimo di 20 mg (20 gocce) al giorno, sulla base della risposta individuale del paziente.

La massima efficacia si raggiunge dopo circa 3 mesi. Il trattamento dura diversi mesi.

Disturbo d'ansia sociale

Il dosaggio abituale è di 10 mg (10 gocce) una volta al giorno. In genere sono necessarie 2-4 settimane per ottenere un miglioramento dei sintomi. Successivamente, sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere ridotta a 5 mg (5 gocce) o aumentata fino ad un massimo di 20 mg (20 gocce) al giorno.

Il disturbo d'ansia sociale è una patologia a decorso cronico, si raccomanda il trattamento per 12 settimane al fine del consolidamento della risposta. Il trattamento a lungo termine dei pazienti che hanno risposto al trattamento è stato studiato per 6 mesi e può essere considerato su base individuale per la prevenzione delle ricadute; i benefici del trattamento devono essere rivalutati ad intervalli regolari.

Il disturbo d'ansia sociale è 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 significativamente con le attività professionali e sociali.

L'impiego di questo trattamento in confronto alla terapia cognitivo comportamentale non è stato valutato. La farmacoterapia è parte di una strategia terapeutica globale.

Disturbo d'ansia generalizzata

Il dosaggio iniziale è 10 mg (10 gocce) una volta al giorno. La dose può essere aumentata a un massimo di 20 mg (20 gocce) al giorno sulla base della risposta individuale del paziente.

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

Disturbo ossessivo/compulsivo (DOC)

Il dosaggio iniziale è 10 mg (10 gocce) una volta al giorno. La dose può essere aumentata a un massimo di 20 mg (20 gocce) al giorno sulla base della risposta individuale del paziente.

Dato che il disturbo ossessivo-compulsivo è una patologia cronica, i pazienti che ne soffrono devono essere trattati per un periodo sufficiente ad assicurare la scomparsa dei sintomi.

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

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (> 65 anni di età)

Il dosaggio iniziale è 5 mg (5 gocce) una volta al giorno. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino a 10 mg (10 gocce) al giorno (vedere paragrafo 5.2).

L'efficacia di questo medicinale nel disturbo d'ansia sociale non è stata studiata nella popolazione anziana.

Ridotta funzionalità renale

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio. Si raccomanda prudenza nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedi paragrafo 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

È consigliata una dose iniziale di 5 mg (5 gocce) al giorno per le prime due settimane di trattamento in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino a 10 mg (10 gocce) al giorno. Si raccomanda cautela e una titolazione del dosaggio estremamente accurata in pazienti con funzione epatica gravemente ridotta (vedere paragrafo 5.2).

Metabolizzatori lenti per CYP2C19

Per i pazienti noti per essere metabolizzatori lenti in merito al CYP2C19 è raccomandata una dose iniziale di 5 mg (5 gocce) al giorno durante le prime due settimane di trattamento. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino a 10 mg (10 gocce) al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Bambini ed adolescenti (< 18 anni di età)

Questo medicinale non deve essere usato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

Metodo di somministrazione

Questo medicinale viene somministrato in un'unica dose giornaliera e può essere assunto con o senza cibo. Può essere mescolato con acqua, succo d'arancia o succo di mela.

Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento

Il trattamento non deve essere sospeso bruscamente. Quando si interrompe il trattamento con escitalopram le dosi devono essere gradualmente ridotte nell'arco di almeno una o due settimane per ridurre il rischio di sintomi da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Qualora comparissero sintomi intollerabili dopo la riduzione della dose o durante la sospensione del trattamento, considerare la possibilità di ripristinare la dose precedente. Successivamente il medico può continuare a diminuire la dose ma più lentamente.

4.3. Controindicazioni

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

È controindicato il trattamento in concomitanza con inibitori non selettivi irreversibili delle monoammino-ossidasi (MAO-inibitori) a causa del rischio di insorgenza di sindrome serotoninergica che si manifesta con agitazione, tremore, ipertermia ecc. (vedere paragrafo 4.5).

La combinazione di escitalopram con inibitori reversibili delle monoammino-ossidasi (ad esempio moclobemide) o con linezolid, inibitore reversibile non selettivo delle monoammino-ossidasi, è controindicata a causa del rischio di insorgenza di sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.5).

L'escitalopram è controindicato nei pazienti con noto prolungamento dell'intervallo QT o sindrome congenita del QT lungo.

L'escitalopram è controindicato contemporaneamente a medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le seguenti avvertenze speciali e le precauzioni per l'uso si applicano solo alla classe terapeutica degli SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina)

Uso in bambini ed adolescenti di età inferiore ai 18 anni

Questo medicinale non deve essere usato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) ed ostilità (per lo più aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati più frequentemente in studi clinici su bambini ed adolescenti trattati con gli antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se, per ragioni cliniche, si decide ugualmente di iniziare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato al fine di individuare la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, gli effetti sulla sicurezza a lungo termine in bambini ed adolescenti relativi alla crescita, alla maturazione e allo sviluppo cognitivo e comportamentale non sono ancora stati dimostrati.

Ansia paradossa

Alcuni pazienti con disturbo da panico possono sperimentare un aumento dei sintomi ansiosi all'inizio del trattamento con antidepressivi. Questa reazione paradossa scompare solitamente nel giro di due settimane, con un trattamento continuo. Si consiglia la somministrazione di una dose iniziale bassa per ridurre la probabilità che si manifesti un effetto ansiogeno (vedere paragrafo 4.2).

Convulsioni

L'escitalopram deve essere sospeso se il paziente sviluppa crisi epilettiche per la prima volta, o se vi è un aumento della frequenza delle crisi (in pazienti con una precedente diagnosi di epilessia). Si deve evitare un trattamento con SSRI nei pazienti con epilessia instabile e si deve monitorare attentamente l'uso di questo farmaco nei pazienti con epilessia controllata.

Mania

Si consiglia prudenza nell'uso dei SSRI anche in pazienti con un'anamnesi maniaca/ipomaniaca. Il trattamento con SSRI deve essere interrotto nei pazienti che entrano in una fase maniaca.

Diabete

Nei pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico (ipoglicemia o iperglicemia). Può rendersi necessaria una regolazione dell'insulina e/o dell'ipoglicemico orale.

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un aumentato rischio di ideazione suicidaria, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. È esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle fasi precoci di miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali questo medicinale viene prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al 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.

I pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio oppure quelli che presentano un significativo grado di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento si ritiene siano maggiormente a rischio per avere pensieri suicidari o per tentare il suicidio, e devono ricevere un attento monitoraggio durante il trattamento. In una metanalisi di studi clinici con farmaci antidepressivi controllati verso placebo condotta su pazienti adulti con disturbi psichiatrici è stato dimostrato un aumento di comportamento suicidario con gli antidepressivi rispetto al placebo, in pazienti con meno di 25 anni. La terapia deve prevedere un'attenta supervisione dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, soprattutto durante le prime fasi del trattamento ed in seguito a modificazioni posologiche.

I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti in merito alla necessità di monitorare la comparsa di un qualsiasi peggioramento clinico, di comportamento o ideazione suicidaria e di insolite alterazioni comportamentali e di consultare immediatamente un medico, nel caso in cui questi sintomi si presentino.

Acatisia/agitazione psicomotoria

L'uso di SSRI/SNRI è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una spiacevole o dolorosa sensazione interna di irrequietezza e dal bisogno di muoversi spesso accompagnato dall'impossibilità di sedere o stare immobile. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. In pazienti che presentano tali sintomi, l'aumento della dose può essere dannosa.

Iponatriemia

Iponatriemia, probabilmente dovuta ad un'inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) è stata raramente segnalata in seguito all'uso di SSRI ed in genere si risolve alla sospensione della terapia. È richiesta cautela nei pazienti a rischio, come gli anziani, i pazienti cirrotici oppure in pazienti trattati contemporaneamente con farmaci che notoriamente causano iponatriemia.

Emorragia

Dopo somministrazione di SSRI, sono stati segnalati casi di sanguinamento cutaneo anormale quali ecchimosi e porpora. Va usata cautela in pazienti che assumono SSRI, in particolare se in somministrazione concomitante con anticoagulanti orali, medicinali che sono noti per la loro influenza sulla funzione piastrinica (ad es. antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, l'acido acetilsalicylico e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipiridamolo) così come nei pazienti con anamnesi di disturbi del sanguinamento.

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postpartum (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

TEC (terapia elettroconvulsiva)

I dati inerenti l'esperienza clinica della somministrazione concomitante di SSRI e TEC sono limitati, pertanto si consiglia cautela.

Sindrome da serotonina

Si consiglia cautela nell'utilizzare escitalopram in concomitanza con medicinali con effetto serotoninergico come sumatriptan o altri triptani, tramadolo e triptofano.

In rari casi è stata segnalata sindrome serotoninergica in pazienti che facevano uso di SSRI contemporaneamente a medicinali serotoninergici. Lo sviluppo di quest'affezione può essere indicato da un'associazione di sintomi quali agitazione, tremore, miocloni ed ipertermia. In questo caso il trattamento con SSRI e medicinali serotoninergici deve essere interrotto immediatamente ed istituito un trattamento sintomatico.

Erba di san Giovanni

L'uso concomitante di SSRI e preparati erboristici a base di erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*) può determinare un aumento dell'incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5)

Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento

I sintomi da sospensione quando si interrompe il trattamento sono comuni, particolarmente se l'interruzione avviene bruscamente (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici, eventi avversi durante l'interruzione del trattamento sono stati osservati nel 25% dei pazienti trattati con escitalopram e nel 15% dei pazienti trattati con placebo.

Il rischio di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata e la dose della terapia e il tasso di riduzione della dose. Per lo più sono stati riportati i seguenti effetti: capogiri, 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 l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere grave.

In genere compaiono entro i primi giorni di sospensione del trattamento, ma vi sono stati casi molto rari nei quali sono comparsi in pazienti che avevano inavvertitamente saltato una dose.

Generalmente tali sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro due 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 quando si interrompe il trattamento", paragrafo 4.2).

Malattia coronarica cardiaca

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

Prolungamento dell'intervallo QT

Escitalopram è risultato causare un prolungamento dose dipendente dell'intervallo QT. Sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT ed aritmia ventricolare, incluse torsioni di punta, durante il periodo successivo alla commercializzazione del farmaco, per lo più in pazienti di sesso femminile con ipokaliemia o con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 e 5.1).

Si consiglia cautela con i pazienti affetti da significativa bradicardia o 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.

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 compreso escitalopram possono avere un effetto sul diametro pupillare 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 dovrebbe quindi essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o storia di glaucoma.

Disfunzione sessuale

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della serotonina-noradrenalina (SNRI) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati segnalati casi di disfunzione sessuale a lungo termine con persistenza dei sintomi dopo l'interruzione dell'uso di SSRI/SNRI.

Importanti informazioni circa alcuni componenti di Escitalopram Eurogenerici

Questo medicinale contiene 94 mg di alcol (etanolo) in ogni ml (20 gocce). La quantità in 1 ml di questo medicinale è equivalente a meno di 3 ml di birra o 1 ml di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Combinazioni controindicate:

MAO-I irreversibili non selettivi

Casi di reazioni gravi sono stati riportati in pazienti in trattamento con SSRI in co-somministrazione con inibitori non selettivi irreversibili delle monoammino-ossidasi (IMAO) ed in pazienti che avevano da poco interrotto il trattamento con un SSRI e avevano iniziato quello con tali IMAO (vedere paragrafo 4.3). In alcuni casi il paziente ha sviluppato una sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.8).

È controindicata la somministrazione concomitante di escitalopram con IMAO non selettivi irreversibili. Il trattamento con escitalopram può essere iniziato 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO irreversibile. Prima di iniziare un trattamento con IMAO non selettivi irreversibili devono trascorrere almeno 7 giorni dall'interruzione del trattamento con escitalopram.

MAO-inibitori reversibili, selettivi (moclobemide)

A causa del rischio di sindrome serotoninergica, l'associazione di escitalopram e inibitori delle MAO-A come moclobemide è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Se l'associazione si rendesse necessaria, si deve iniziare con il dosaggio minimo raccomandato e rafforzare il monitoraggio clinico.

MAO-I reversibile, non-selettivo (linezolid)

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

Inibitore delle MAO-B selettivo irreversibile (selegilina)

In somministrazione concomitante con selegilina (inibitore MAO-B irreversibile) è richiesta cautela a causa del rischio di sviluppo di sindrome serotoninergica. Dosi di selegilina fino a 10 mg al giorno sono state co-somministrate senza problemi con il composto racemo citalopram.

Prolungamento dell'intervallo QT

Non sono stati condotti studi farmacocinetici e farmacodinamici con escitalopram in combinazione con altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Non può essere escluso un effetto additivo di escitalopram e questi medicinali. È pertanto controindicata la somministrazione concomitante di escitalopram con farmaci che prolungano l'intervallo QT, come ad esempio gli antiaritmici di classe IA e III, gli antipsicotici (ad esempio derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), gli antidepressivi triciclici, alcuni agenti antimicrobici (es. sparfloxacin, moxifloxacin, eritromicina IV, pentamidina, medicinali per il trattamento anti-malarico in particolare l'alofantrina), alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina).

Associazioni che richiedono prudenza:

Farmaci serotoninergici

La co-somministrazione di farmaci serotoninergici (ad esempio tramadolo, sumatriptan ed altri triptani) può causare sindrome serotoninergica.

Medicinali che abbassano la soglia epilettogena

Gli SSRI possono abbassare la soglia epilettogena. È necessaria prudenza quando si utilizzano in associazione altri medicinali in grado di abbassare la soglia epilettogena (come gli antidepressivi (triciclici, SSRI), i neurolettici (fenotiazine, tioxanteni e butirrofenoni), la meflochina, il bupropione ed il tramadolo).

Litio, triptofano

Ci sono state segnalazioni di un potenziamento degli effetti quando gli SSRI venivano somministrati in associazione con litio o triptofano, si consiglia pertanto di usare cautela in caso di utilizzo contemporaneo di SSRI con questi medicinali.

Erba di san Giovanni

L'uso concomitante di SSRI e preparati erboristici a base di erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*) può determinare un aumento dell'incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Emorragia

Quando escitalopram è somministrato con anticoagulanti orali si possono verificare alterazioni dell'effetto anticoagulante. I pazienti in trattamento con anticoagulanti orali devono ricevere un attento monitoraggio dei parametri della coagulazione all'inizio o all'interruzione della terapia con escitalopram (vedere paragrafo 4.4). L'uso concomitante di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) può causare un aumento della tendenza al sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Alcool

Non si prevedono interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra escitalopram e l'alcool. Comunque, come con altri medicinali psicotropi, tale combinazione non è consigliabile.

Medicinali che inducono ipopotassiemia/ipomagnesemia

Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di medicinali che inducono ipopotassiemia/ipomagnesemia poiché queste condizioni aumentano il rischio di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Influenza di altri farmaci sulla farmacocinetica di escitalopram

Il metabolismo di escitalopram è principalmente mediato da CYP2C19. CYP3A4 e CYP2D6 possono a loro volta contribuire al metabolismo sebbene in quantità minore. Il metabolismo del maggiore metabolita S-DCT (escitalopram demetilato) sembra sia parzialmente catalizzato da CYP2D6.

La co-somministrazione di escitalopram con 30 mg di omeprazolo una volta al giorno (un inibitore di CYP2C19) ha portato ad un aumento moderato (circa 50%) delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram.

La co-somministrazione di escitalopram e cimetidina 400 mg due volte al giorno (inibitore enzimatico generale di moderata potenza) è risultato in un moderato incremento delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram (approssimativamente il 70%). Si consiglia pertanto prudenza quando si somministra escitalopram in associazione con cimetidina. Può essere richiesto un aggiustamento della dose.

Occorre quindi usare cautela quando è utilizzato in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (ad es. omeprazolo, esomeprazolo, fluconazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) o cimetidina. Una riduzione della dose di escitalopram può essere necessaria sulla base del monitoraggio degli effetti collaterali durante il trattamento concomitante.

Effetti di escitalopram sulla farmacocinetica di altri medicinali

Escitalopram è un inibitore dell'enzima CYP2D6. Si raccomanda cautela nel co-somministrare escitalopram con medicinali che vengono metabolizzati prevalentemente da questo enzima e con un indice terapeutico stretto, per esempio, flecainide, propafenone e metoprololo (quando usati nell'insufficienza cardiaca), o alcuni medicinali che agiscono a livello del SNC e che sono principalmente metabolizzati da CYP2D6 quali antidepressivi come desipramina, clomipramina, e nortriptilina o antipsicotici come risperidone, tioridazina e aloperidolo. Un aggiustamento della dose può rendersi necessario.

La co-somministrazione con desipramina o metoprololo ha portato in entrambi i casi ad un aumento di due volte dei livelli plasmatici di questi due substrati CYP2D6.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che escitalopram può anche causare una debole inibizione del CYP2C19. Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di medicinali metabolizzati dal CYP2C19.

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Per escitalopram sono disponibili solo limitati dati clinici per quanto riguarda l'esposizione in gravidanza.

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Questo medicinale non deve essere usato durante la gravidanza a meno che strettamente necessario e solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

I neonati di madri che hanno continuato l'assunzione di questo medicinale fino agli ultimi periodi della gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre, devono essere tenuti sotto osservazione. L'interruzione brusca del trattamento deve essere evitata durante la gravidanza.

I sintomi seguenti si possono presentare nei neonati in seguito all'uso materno di SSRI/SNRI negli stadi più avanzati della gravidanza: distress respiratorio, cianosi, apnea, convulsioni, temperatura instabile, difficoltà nell'alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà nel dormire. Tale sintomatologia potrebbe essere dovuta o agli effetti serotoninergici o ai sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicazioni iniziano immediatamente al momento del parto o subito dopo (meno di 24 ore).

I dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, soprattutto nelle ultime fasi della stessa, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato ha riguardato circa 5 casi ogni 1000 gravidanze. Nella popolazione generale si osservano 1-2 casi di PPHN ogni 1000 gravidanze.

I dati osservazionali individuano un rischio aumentato (inferiore a 2 volte) di emorragia postpartum in seguito a esposizione a SSRI/SNRI nel mese precedente il parto (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Allattamento

Ci si aspetta che escitalopram venga escreto nel latte materno.

Pertanto non è raccomandato allattare durante il trattamento.

Fertilità

Gli studi sugli animali hanno mostrato che il citalopram può compromettere la qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3).

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 umana.

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 compromettere la capacità di giudizio o d'azione. I pazienti devono essere avvertiti del possibile rischio che possa venire influenzata la loro capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse si manifestano più frequentemente durante la prima o seconda settimana di trattamento, per poi diminuire d'intensità e frequenza con la continuazione del trattamento.

Tabella degli effetti indesiderati

Le reazioni avverse conosciute per gli SSRI e riportate anche con escitalopram, sia negli studi controllati con placebo sia come segnalazioni spontanee dopo la commercializzazione, sono elencate più sotto secondo classe d'organo e frequenza.

Le frequenze riportate sono quelle osservate negli studi clinici e non sono corrette verso placebo. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni anafilattiche
Patologie endocrine	Non nota	Secrezione inappropriata di ADH
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Riduzione o aumento dell'appetito, aumento di peso
	Non comune	Riduzione ponderale

	Non nota	Iponatriemia, anoressia ¹
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia, irrequietezza, sogni anomali Diminuzione della libido Nelle donne: anorgasmia
	Non comune	Bruxismo, agitazione, nervosismo, attacchi di panico, stato confusionale
	Raro	Aggressività, depersonalizzazione, allucinazioni
	Non nota	Mania, ideazione suicidaria, comportamento suicidario ²
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Insonnia, sonnolenza, capogiri, parestesia, tremori
	Non comune	Alterazioni del senso del gusto, disturbi del sonno, sincope
	Raro	Sindrome serotoninergica
	Non nota	Discinesia, disturbi del movimento, convulsioni, irrequietezza psicomotoria/acatisia ¹
Patologie dell'occhio	Non comune	Midriasi, disturbi della visione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia
	Raro	Bradicardia
	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT all'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	Emorragia gastrointestinale (inclusa emorragia rettale)
Patologie epatobiliari	Non nota	Epatite, anomalità nei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Aumento della sudorazione
	Non comune	Orticaria, alopecia, eruzioni cutanee, prurito
	Non nota	Ecchimosi, angioedemi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia, mialgia
Patologie renali ed urinarie	Non nota	Ritenzione urinaria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Negli uomini: Disturbi della eiaculazione, impotenza
	Non comune	Nelle donne: Metrorragia, menorragia
	Non nota	Galattorrea, emorragia postpartum* Negli uomini: priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, piressia.
	Non comune	Edema

¹ Questi eventi sono stati riportati per la classe terapeutica degli SSRI.

² Durante la terapia con escitalopram o subito dopo la conclusione del trattamento sono stati segnalati casi di ideazione e comportamento suicidario (vedere paragrafo 4.4).

* L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Prolungamento dell'intervallo QT

Sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT ed aritmia ventricolare, incluse torsioni di punta, durante il periodo successivo alla commercializzazione del farmaco, per lo più in pazienti di sesso femminile con ipokaliemia o con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 e 5.1).

Effetti di classe

Gli studi epidemiologici, condotti principalmente su pazienti con 50 anni di età e più anziani, mostrano un aumento del rischio di fratture nei pazienti trattati con SSRI e TCA. Non è noto il meccanismo che determina questo rischio.

Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento

L'interruzione del trattamento con SSRI/SNRI (soprattutto se brusca) porta in genere a sintomi da sospensione. Per lo più sono stati riportati i seguenti effetti: capogiri, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto che, se non è più richiesto il trattamento con escitalopram, vi sia una graduale interruzione, condotta tramite un decremento graduale della dose (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 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 beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Tossicità

I dati clinici completi circa il dosaggio di escitalopram sono limitati ed in molti casi riguardano il sovradosaggio concomitante di altri farmaci. Nella maggior parte dei casi i sintomi erano assenti o lievi. Casi fatali da sovradosaggio di escitalopram sono stati raramente riportati con il solo escitalopram; nella maggior parte dei casi si trattava di sovradosaggio con più farmaci concomitanti. L'assunzione di dosi fra 400 e 800 mg di solo escitalopram non ha determinato la comparsa di sintomi di grave entità.

Sintomi

I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio con escitalopram hanno interessato soprattutto il sistema nervoso centrale (da capogiri, tremore e agitazione a rari casi di sindrome serotoninergica, convulsioni e coma), gastrointestinale (nausea/vomito), cardiovascolare (ipotensione, tachicardia, prolungamento del tratto QT, aritmie) e idroelettrolitico (ipopotassiemia, iponatremia).

Trattamento

Un antidoto specifico non è disponibile. È necessario mantenere la pervietà delle vie aeree, assicurare un'adeguata ossigenazione e funzionalità respiratoria. Considerare la possibilità di effettuare una lavanda gastrica e l'utilizzo di carbone attivo. La lavanda gastrica deve essere effettuata appena possibile dopo

l'ingestione orale. Si raccomanda il monitoraggio cardiaco e dei segni vitali oltre alle normali misure sintomatiche di supporto.

Un monitoraggio con ECG può essere consigliabile in caso di sovradosaggio in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia/bradiaritmie, in pazienti trattati in concomitanza con medicinali che prolungano l'intervallo QT o in pazienti il cui metabolismo è alterato, come ad esempio in caso di compromissione epatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina
Codice ATC: N06AB10

Meccanismo di azione

Escitalopram è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (5-HT) con alta affinità per il sito di legame primario. Inoltre si lega ad un sito allosterico del trasportatore della serotonina, con un'affinità 1000 volte inferiore.

Escitalopram non ha o ha una minima affinità su diversi recettori quali 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ e D₂, adrenorecettori α_1 , α_2 -, β -, recettori istaminergici H₁, colinergici muscarinici, recettori per benzodiazepine e oppioidi.

L'inibizione della ricaptazione di 5-HT è 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 dal basale nel QTc (correzione di Fridericia) è stata di 4,3 msec (90% IC 22, 6,4) alla dose di 10 mg/die e di 10,7 msec (90% IC 8,6, 12,8) alla dose sopra terapeutica di 30 mg/die (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9).

Efficacia clinica

Episodi di depressione maggiore

Escitalopram è risultato efficace nel trattamento acuto degli episodi depressivi maggiori in 3 dei 4 studi a breve termine (8 settimane) condotti in doppio cieco e controllati con placebo. In uno studio a lungo termine sulla prevenzione delle ricadute, 274 pazienti che hanno risposto al trattamento di 8 settimane con escitalopram 10 o 20 mg/die durante la fase iniziale in aperto, sono stati randomizzati a continuare il trattamento con escitalopram con la stessa dose o con il placebo per 36 settimane. In questo studio, nei pazienti che hanno continuato a ricevere escitalopram si è verificato un tempo libero da ricadute significativamente più lungo rispetto a placebo durante le 36 settimane.

Disturbo d'ansia sociale

Nel trattamento del disturbo d'ansia sociale, escitalopram è risultato efficace sia in 3 studi a breve termine (12 settimane) sia in uno studio della durata di 6 mesi sulla prevenzione delle ricadute in pazienti che hanno risposto al trattamento. L'efficacia di escitalopram 5, 10, 20 mg è stata dimostrata in uno studio dose-finding di 24 settimane.

Disturbo d'ansia generalizzata

L'escitalopram in dosi di 10-20 mg al giorno è risultato efficace in 4 su 4 degli studi controllati condotti verso placebo.

L'insieme dei dati ottenuti da tre studi con disegno simile comprendenti 421 pazienti trattati con escitalopram e 419 trattati con placebo mostrano che rispettivamente il 47,5% e il 28,9% dei pazienti hanno risposto al trattamento e che rispettivamente il 37,1% e il 20,8% dei pazienti sono risultati in remissione sintomatologica. Un effetto sostenuto si è osservato dalla prima settimana di trattamento.

In uno studio randomizzato di mantenimento dell'efficacia della durata da 24 a 76 settimane, condotto su 373 pazienti che avevano risposto ad un iniziale trattamento in aperto per 12 settimane, è stato dimostrato il mantenimento dell'efficacia da parte di escitalopram alla dose di 20 mg al giorno.

Disturbo ossessivo-compulsivo

In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, l'escitalopram 20 mg/die risultava separato dal placebo in termini di punteggio totale alla scala Y-BOCS dopo 12 settimane. Dopo 24 settimane, l'escitalopram sia a 10 che a 20 mg/die ha mostrato superiorità terapeutica rispetto al placebo.

La prevenzione delle ricadute è stata dimostrata con escitalopram 10 mg e 20 mg/die in pazienti che hanno risposto all'escitalopram durante un trattamento in aperto per 16 settimane e nell'ambito di uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo della durata di 24 settimane.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento è quasi totale ed indipendente dall'assunzione di cibo (il tempo medio per la massima concentrazione (T_{max} medio) è di 4 ore dopo dosi multiple). Ci si aspetta che la biodisponibilità assoluta di escitalopram sia di circa l'80%, come per il composto racemo citalopram.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione ($V_{d,\beta}/F$) dopo somministrazione orale è 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 sono farmacologicamente attivi. In alternativa, l'azoto può essere ossidato e formare il metabolita N-ossido. Sia il farmaco di origine che i metaboliti sono in parte escreti come glucuronidi. A seguito di dosi multiple le concentrazioni medie dei demetil e didemetil metaboliti sono del 28-31% e < 5% rispettivamente della concentrazione di escitalopram. La biotrasformazione di escitalopram nel metabolita demetilato è mediata principalmente da CYP2C19. È possibile un contributo degli enzimi CYP3A4 e CYP2D6.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione ($t_{1/2\beta}$) 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 prevede che l'escitalopram ed i suoi principali metaboliti vengano eliminati attraverso entrambe le vie, epatica (metabolica) e renale, con la maggior parte della dose escretata in forma di metaboliti nelle urine.

Linearità

La farmacocinetica è di tipo lineare. I livelli plasmatici allo steady state sono raggiunti in circa 1 settimana. Le concentrazioni medie di 50 nmol/l (range 20 a 125 nmol/l) allo steady state vengono raggiunte con una dose giornaliera di 10 mg.

Pazienti anziani (> 65 anni)

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

Ridotta funzionalità epatica

In pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Criteri A e B Child-Pugh), l'emivita di escitalopram è risultata circa due volte più lunga e l'esposizione di circa il 60% più alta che nei pazienti con una funzionalità epatica normale (vedere paragrafo 4.2).

Ridotta funzionalità renale

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

Polimorfismo

È stato osservato che gli individui scarsi metabolizzatori del CYP2C19 hanno concentrazioni plasmatiche di escitalopram doppie rispetto a quelle degli individui con un metabolismo esteso. Non si sono osservate variazioni rilevanti dell'esposizione negli individui metabolizzatori lenti relativamente al CYP2D6 (vedere paragrafo 4.2).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Non è stato effettuato un programma completo di studi preclinici con escitalopram, in quanto gli studi tossicocinetici e tossicologici condotti nei ratti con citalopram e escitalopram 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 cardiotoxicità sembra correlata alle concentrazioni plasmatiche di picco piuttosto che all'esposizione sistemica (AUC). Concentrazioni plasmatiche di picco a livelli di non effetto erano in eccesso (8 volte) rispetto a quelle raggiunte nell'uso clinico, mentre l'AUC di escitalopram era solo di 3-4 volte più alta dell'esposizione raggiunta durante l'uso clinico. Per citalopram, i valori di AUC dell'S-enantiomero erano 6-7 volte più alti dell'esposizione raggiunta nell'uso clinico. I dati sono probabilmente correlati all'influenza esagerata sulle amine biogene, secondari agli effetti farmacologici primari, che risultano in effetti emodinamici (riduzione del flusso coronarico) ed ischemia. Comunque, il meccanismo esatto della cardiotoxicità nei ratti non è chiaro. L'esperienza clinica con citalopram e gli studi clinici con escitalopram, non indicano che i dati menzionati possano avere un correlato clinico.

In alcuni tessuti è stato osservato un incremento nel contenuto in fosfolipidi dopo il trattamento per lunghi periodi con escitalopram e citalopram, ad esempio polmone, fegato ed epididimo nei ratti. Questi reperti nel fegato e nell'epididimo sono stati ritrovati in seguito ad esposizioni simili a quelle utilizzate nell'uomo. L'effetto è reversibile dopo la sospensione del trattamento. L'accumulo di fosfolipidi (fosfolipidosi) negli animali è stato osservato in associazione con molti farmaci cationici anfililici. Non è noto se questo fenomeno abbia una qualche rilevanza nell'uomo.

Nello studio di tossicità sullo sviluppo dei ratti, sono stati osservati effetti embriotossici (riduzione del peso fetale e ritardo reversibile dell'ossificazione) per esposizioni, in termini di AUC, in eccesso rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico. Non si sono verificati aumenti nella frequenza delle malformazioni. Uno studio pre- e post-natale ha mostrato una sopravvivenza ridotta durante il periodo dell'allattamento per esposizioni in termini di AUC in eccesso rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico.

I dati sugli animali hanno dimostrato che citalopram induce una riduzione dell'indice di fertilità e di gravidanza, una riduzione nel numero degli impianti e anomalie spermatiche per esposizioni ben superiori rispetto all'esposizione nell'uomo. Non sono disponibili per escitalopram dati su animali relativi a questo aspetto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Propil gallato (E310)
Acido citrico, anidro (E330)
Etanolo 96% (E1510)
Idrossido di sodio (E524)
Acqua purificata

6.2. Incompatibilità

A causa della mancanza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

Validità dopo prima apertura: 8 settimane, se conservato ad una temperatura inferiore a 25°C. Tenere il flacone ermeticamente chiuso.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Dopo l'apertura, conservare il flacone ad una temperatura inferiore a 25°C.

Tenere il flacone ermeticamente chiuso ed in posizione verticale.

Per quanto riguarda le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del prodotto, fare riferimento al paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

15 ml e 15 ml x 5 in flacone di vetro ambrato (Type III) con applicatore contagocce (PE), e tappo a vite (PP/HDPE). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041646011 - 20 mg/ml gocce orali, soluzione, 1 flacone in vetro da 15 ml con contagocce

AIC n. 041646023 - 20 mg/ml gocce orali, soluzione, 5 flaconi in vetro da 15 ml con contagocce

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7 Aprile 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco