

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ESCITALOPRAM EG 10 mg compresse rivestite con film
ESCITALOPRAM EG 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ESCITALOPRAM EG 10 mg: ogni compressa contiene 10 mg di escitalopram (come ossalato).
ESCITALOPRAM EG 20 mg: ogni compressa contiene 20 mg di escitalopram (come ossalato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

ESCITALOPRAM EG 10 mg: compresse rivestite con film di colore bianco, di forma ovale (ca. 8,1 x 5,6 mm) e con tacca di rottura su di un lato. *La compressa può essere divisa in dosi uguali.*

ESCITALOPRAM EG 20 mg: compresse rivestite con film di colore bianco, di forma ovale (ca. 11,6 x 7,1 mm) e con tacca di rottura su di un lato. *La compressa può essere divisa in dosi uguali.*

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 non è stata dimostrata.

Episodi di depressione maggiore

La dose abituale è di 10 mg una volta al giorno. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata ad un massimo di 20 mg 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 a giorno per poi essere aumentata a 10 mg al giorno. La dose può essere ulteriormente aumentata fino ad un massimo di 20 mg 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

La dose abituale è di 10 mg 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 o aumentata fino ad un massimo di 20 mg 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 cognitiva comportamentale non è stato valutato. La farmacoterapia è parte di una strategia terapeutica globale.

Disturbo d'ansia generalizzato

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

L'utilizzo a lungo termine nei pazienti che hanno risposto al trattamento è stato valutato per almeno 6 mesi in pazienti che assumevano 20 mg al giorno. I benefici del trattamento ed il dosaggio devono essere rivalutati ad intervalli regolari (vedere paragrafo 5.1).

Disturbo ossessivo-compulsivo (DOC)

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

Il DOC è una patologia a decorso cronico, per cui i pazienti devono essere trattati per un periodo sufficiente ad assicurare che siano liberi da sintomi.

I benefici del trattamento ed il dosaggio devono essere rivalutati ad intervalli regolari (vedere paragrafo 5.1).

Persone anziane (>65 anni di età)

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

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

Popolazione pediatrica

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

Ridotta funzionalità renale

Non si ritiene necessario un aggiustamento del dosaggio in pazienti con insufficienza renale lieve o moderata. Si raccomanda prudenza nei pazienti con grave compromissione della funzione renale (CL_{CR} inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

Ridotta funzionalità epatica

È consigliata una dose iniziale di 5 mg 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 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

I soggetti noti per essere lenti metabolizzatori del CYP2C19, devono assumere, nelle prime due settimane di trattamento, una dose iniziale giornaliera di 5 mg.

In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino a 10 mg al giorno (vedere paragrafo 5.2).

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 si manifestassero 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 ridurre il dosaggio ma più gradualmente.

Modo di somministrazione

ESCITALOPRAM EG viene somministrato in un'unica dose giornaliera e può essere assunto indipendentemente dall'assunzione di cibo.

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 monoamino-ossidasi (MAO-inibitori) a causa del rischio di insorgenza di sindrome serotoninergica che si manifesta con agitazione, tremore, ipertermia ecc. (vedere paragrafo 4.5).

A causa del rischio di sindrome serotoninergica, l'associazione di escitalopram con inibitori reversibili delle MAO-A (come moclobemide) o con il MAO inibitore non selettivo reversibile linezolid è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Escitalopram è controindicato nei pazienti che notoriamente soffrono di un prolungamento dell'intervallo QT o di sindrome congenita del QT lungo.

È controindicata la somministrazione contemporanea di escitalopram e 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 si applicano alla classe terapeutica degli SSRI (Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina).

Popolazione pediatrica

ESCITALOPRAM EG non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti con meno di 18 anni di età. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicida) ed ostilità (per lo più aggressività, comportamento di contrasto 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, ciò nonostante, per ragioni cliniche, si decide 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 sulla crescita, sulla maturazione e sullo sviluppo cognitivo e comportamentale non sono ancora stati dimostrati.

Ansia paradossa

Alcuni pazienti con disturbo da attacchi di panico possono andare incontro ad un'accentuazione dei sintomi ansiosi all'inizio del trattamento con antidepressivi. Tale reazione paradossa di solito tende a decrescere nel corso di due settimane di trattamento continuato. Si consiglia la somministrazione di una dose iniziale bassa per ridurre la probabilità che si manifesti un effetto ansiogeno (vedere paragrafo 4.2).

Convulsioni

Il trattamento con escitalopram deve essere sospeso se il paziente sviluppa convulsioni per la prima volta, oppure nei casi in cui si verifica un aumento nella frequenza delle crisi (in pazienti con anamnesi positiva di epilessia).

Si deve evitare un trattamento con SSRI nei pazienti con epilessia instabile e i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati.

Mania

Si consiglia prudenza nell'uso dei SSRI anche in pazienti con un'anamnesi maniacale/ipomaniacale. Il trattamento con SSRI deve essere interrotto 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). Può rendersi necessario un aggiustamento della dose di insulina e/o di ipoglicemizzante orale.

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

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

Altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritto escitalopram possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate a 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 suicida prima dell'inizio del trattamento hanno un maggior rischio di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente monitorati 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 suicida e di insolite alterazioni comportamentali e di consultare immediatamente un medico, nel caso in cui questi sintomi si presentino.

Acatisia/irrequietezza 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 del dosaggio può essere dannoso.

Iponatriemia

Iponatriemia, probabilmente dovuta ad inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) è stata raramente segnalata in seguito all'uso di SSRI ed in genere si risolve con la sospensione della terapia. È richiesta cautela nei pazienti a rischio, come gli anziani, i pazienti con cirrosi, oppure nell'uso concomitante di farmaci che possono causare 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 concomitante somministrazione con anticoagulanti orali, medicinali noti per la loro influenza sulla funzione piastrinica [ad es. antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, l'acido acetilsalicilico e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipiridamolo] così come nei pazienti con anamnesi di disturbi del sanguinamento.

ECT (terapia elettroconvulsiva)

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

Sindrome da serotonina

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

In rari casi è stata segnalata sindrome serotonergica in pazienti che facevano uso di SSRI contemporaneamente a farmaci serotonergici. Lo sviluppo di questa condizione può essere indicato da un'associazione di sintomi quali agitazione, tremore, miocloni ed ipertermia. In questo caso il trattamento con SSRI e farmaci serotonergici 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 osservati quando si interrompe il trattamento sono comuni, in particolare in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici gli eventi avversi riscontrati alla sospensione del trattamento si sono verificati in circa il 25% dei pazienti trattati con escitalopram e nel 15% dei pazienti che hanno ricevuto placebo.

Il rischio di comparsa di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata della terapia, il dosaggio e il tasso di riduzione della dose. I disturbi più frequentemente riportati sono capogiri,

disturbi sensoriali (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 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 di astinenza riscontrati alla sospensione del trattamento", paragrafo 4.2).

Cardiopatía coronarica

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

Prolungamento dell'intervallo QT

Escitalopram può causare un prolungamento dose dipendente dell'intervallo QT. Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia ventricolare, inclusa Torsione di Punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassiemia e 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 in pazienti affetti da significativa bradicardia oppure in pazienti che hanno subito un recente infarto acuto del miocardio o che soffrono di insufficienza cardiaca non compensata.

Squilibri elettrolitici come ipopotassiemia e ipomagnesiemia aumentano il rischio di aritmie maligne e dovrebbero essere corretti prima dell'inizio del trattamento con escitalopram.

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

Se durante il trattamento con escitalopram si presentano 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 un effetto sul diametro pupillare causando di conseguenza midriasi. Questo effetto midriatico può ridurre l'angolo dell'occhio generando un aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo-chiuso, soprattutto nei pazienti predisposti. Pertanto escitalopram deve essere usato con cautela in pazienti con glaucoma ad angolo-chiuso o anamnesi di glaucoma.

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

Interazioni farmacodinamiche

Associazioni controindicate:

I-MAO irreversibili non selettivi

Casi di reazioni gravi sono stati segnalati in pazienti in trattamento con SSRI in co-somministrazione con inibitori non selettivi, irreversibili delle monoamino-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.

Inibitori MAO-A reversibili, selettivi (moclobemide)

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

I-MAO reversibile, non-selettivo (linezolid)

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

Inibitore MAO-B irreversibile, selettivo (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 citalopram racemo.

Prolungamento dell'intervallo QT

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 co-somministrazione 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 sparfloxacin, moxifloxacin, eritromicina IV, pentamidina, trattamenti antimalarici, in particolare alofantrina), alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina).

Associazioni che richiedono cautela:

Farmaci serotoninergici:

La co-somministrazione con farmaci serotoninergici (come tramadolo, sumatriptan e altri triptani) può portare a sindrome serotoninergica.

Medicinali che abbassano la soglia convulsiva

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

Litio, triptofano

Sono stati segnalati casi di potenziamento degli effetti quando gli SSRI sono somministrati insieme a litio o triptofano, pertanto l'uso concomitante di SSRI e di questi medicinali richiede cautela.

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 terapia 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 antinfiammatori non steroidei (FANS) può determinare un aumento della tendenza al sanguinamento (vedere paragrafo 4.4)

Alcool

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

Medicinali che inducono ipopotassiemia/ipomagnesiemia

Si richiede cautela per l'uso concomitante di medicinali che inducono ipopotassiemia/ipomagnesiemia, poiché queste condizioni aumentano il rischio di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali 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 una volta al giorno di omeprazolo (un inibitore di CYP2C19) porta 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 moderatamente potente) è risultata in un moderato incremento delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram (approssimativamente il 70%). Si raccomanda cautela quando si somministra escitalopram in combinazione con cimetidina. Può essere richiesto un aggiustamento della dose.

Si raccomanda pertanto cautela nell'utilizzarlo in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (ad esempio omeprazolo, esomeprazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) o cimetidina. Potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio di escitalopram in base al monitoraggio degli effetti indesiderati durante il trattamento concomitante.

Effetto 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 ristretto, 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. Può essere necessario un aggiustamento della dose.

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 e allattamento

Gravidanza

Per escitalopram sono disponibili soltanto limitati dati clinici in merito all'esposizione in gravidanza.

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

ESCITALOPRAM EG 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 escitalopram 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 nel neonato 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 nell'addormentamento. Questi sintomi possono essere interpretati sia come effetti serotoninergici sia come sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicanze iniziano immediatamente o subito dopo il parto (entro 24 ore).

Dati epidemiologici indicano che l'uso di farmaci SSRI durante la gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi ogni 1000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano 1-2 casi di PPHN per 1000 gravidanze.

Allattamento al seno

Ci si aspetta che escitalopram venga escreto nel latte. Pertanto non è raccomandato allattare 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 nell'uomo.

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

Sebbene escitalopram abbia dimostrato di non influire sulla funzione intellettuale o sulle prestazioni psicomotorie, qualsiasi farmaco psicoattivo può influire sulla capacità di giudizio o d'azione. I pazienti devono essere avvertiti del potenziale rischio che il farmaco influisca sulla loro capacità di guidare veicoli e 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 delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sconosciute per gli SSRI e riportate anche con escitalopram, sia negli studi controllati con placebo sia come segnalazioni spontanee dopo la commercializzazione, sono elencate sotto secondo la classificazione per sistemi e organi e la 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	Reazione anafilattica
Patologie endocrine	Non nota	Secrezione inappropriata di ADH
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Riduzione dell'appetito, aumento dell'appetito, aumento ponderale
	Non comune	Riduzione ponderale
	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, attacchi di panico, stato confusionale
	Raro	Aggressività, depersonalizzazione, allucinazioni
	Non nota	Mania, ideazione e comportamento suicidario ¹
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Insonnia, sonnolenza, capogiri, parestesia, tremore.
	Non comune	Alterazione del senso 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 della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia
	Raro	Bradicardia
	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT nell'elettrocardiogramma, 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	Nausea

	comune	
	Comune	Diarrea, stipsi, vomito, secchezza della bocca
	Non comune	Emorragie gastrointestinali (compresa 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, eruzione cutanea, prurito.
	Non nota	Ecchimosi, angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Non nota	Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Uomini: disturbi di eiaculazione, impotenza
	Non comune	Donne: metrorragia, menorragia
	Non nota	Galattorrea Uomini: priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, ipertensione
	Non comune	Edema

¹⁾ Casi di ideazione suicida e comportamenti suicidari sono stati riportati durante la terapia con escitalopram o nelle prime fasi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

²⁾ Questi eventi sono stati riportati per la classe terapeutica degli SSRI.

Effetti di classe

Studi epidemiologici, condotti principalmente su pazienti di 50 anni o più anziani, mostrano un aumento del rischio di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRI e antidepressivi triciclici (TCAs). Il meccanismo che determina questo rischio non è noto.

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. Le reazioni più frequentemente segnalate sono vertigini, disturbi sensoriali (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 attraverso una graduale diminuzione della dose (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

Prolungamento dell'intervallo QT

Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia ventricolare, inclusa Torsione di Punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassiemia e con un preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 e 5.1).

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: www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Tossicità

I dati clinici sul sovradosaggio di escitalopram sono limitati e molti casi coinvolgono sovradosaggi concomitanti di altri farmaci. Nella maggior parte dei casi sono stati segnalati sintomi lievi o assenza di sintomi. Sono stati riportati raramente casi fatali da sovradosaggio di escitalopram da solo; la maggior parte dei casi fatali sono dovuti al sovradosaggio con medicazioni 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 di escitalopram sono stati soprattutto di tipo nervoso centrale (da capogiri, tremore, agitazione a rari casi di sindrome serotoninergica, convulsione e coma), gastrointestinale (nausea/vomito), cardiovascolare (ipotensione, tachicardia, prolungamento dell'intervallo QT, aritmie) e relativi all'equilibrio idroelettrolitico (ipopotassiemia, iponatriemia).

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico. Stabilire e 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 eseguita 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 è consigliato in caso di sovradosaggio, nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia/bradiaritmie, nei pazienti che fanno uso concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QT o di condizioni di alterato metabolismo, 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 d'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 un certo numero di recettori inclusi 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ e D₂, adrenorecettori α 1-, α 2-, β -, recettori istaminergici H₁, colinergici muscarinici, e recettori per benzodiazepine e oppioidi.

L'inibizione della ricaptazione della 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: 2.2, 6.4) alla dose di 10 mg/die e di 10.7 msec (90% IC: 8.6, 12.8) alla dose sopratherapeutica 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 lo stesso dosaggio 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 generalizzato

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 dopo una 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 alla dose di 20 mg/die si è separato dal placebo sulla base del punteggio totale Y-BOCS dopo 12 settimane. Dopo 24 settimane, le dosi di escitalopram da 10 e 20 mg/die si sono rivelate superiori rispetto al placebo.

La prevenzione dalle ricadute è stata dimostrata per escitalopram alla dose di 10 e 20 mg/die in pazienti che avevano risposto ad escitalopram in un periodo in aperto di 16 settimane e che hanno partecipato ad uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con 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 citalopram racemo.

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 rispettivamente del 28-31% e <5% 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 una emivita significativamente più lunga. Si prevede che 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 stato stazionario sono raggiunti in circa 1 settimana. Le concentrazioni medie di 50 nmol/l (range 20 - 125 nmol/l) allo stato stazionario vengono raggiunte con una dose giornaliera di 10 mg.

Pazienti anziani (>65 anni)

Escitalopram sembra 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 disfunzione 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 citalopram racemo 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 lenti metabolizzatori del CYP2C19 hanno concentrazioni plasmatiche di escitalopram doppie rispetto a quelle degli individui con un metabolismo esteso. Non sono state osservate variazioni rilevanti dell'esposizione in soggetti lenti metabolizzatori del 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 per 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 al picco delle concentrazioni plasmatiche 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 ad una esagerata influenza sulle amine biogene, secondaria agli effetti farmacologici primari, che risultano in effetti emodinamici (riduzione del flusso coronarico) ed ischemia. Comunque, l'esatto meccanismo 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 termine di correlazione 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 risultati nel fegato e nell'epididimo sono stati riportati 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 anfifilici. Non è noto se questo fenomeno abbia 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 dell'indice di gravidanza, una riduzione del 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

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460)

Croscarmellosa sodica (E468)

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

4 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA/Al/PVC-alluminio contenenti:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 200 compresse (confezioni blister).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042578029 - "10 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578031 - "10 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578056 - "10 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578068 - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578070 - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578094 - "10 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578106 - "10 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578118 - "10 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578144 - "10 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578157 - "10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578169 - "10 mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578221 - "20 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578233 - "20 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578258 - "20 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578260 - "20 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578272 - "20 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578296 - "20 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578308 - "20 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578310 - "20 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578346 - "20 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578359 - "20 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
042578361 - "20 mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 Dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO