# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Escitalopram Alter 20 mg/ml gocce orali, soluzione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene:
20 mg di escitalopram (pari a 25,55 mg di escitalopram ossalato).
Ogni goccia contiene 1 mg di escitalopram.

Eccipiente con effetti noti: ogni goccia contiene 4,8 mg di etanolo.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione:
Escitalopram Alter 20 mg/ml gocce orali, soluzione: soluzione trasparente, da quasi incolore a giallognola.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La sicurezza di una dose giornaliera superiore a 20 mg (20 gocce) non è stata dimostrata.
Escitalopram Alter viene somministrato in un'unica dose giornaliera e può essere assunto indipendentemente dall'assunzione di cibo.
Escitalopram Alter gocce orali, soluzione può essere miscelata con acqua, succo d'arancia o succo di mela.

Posologia
Episodi depressivi maggiori
La dose 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 attacchi di panico con o senza agorafobia
Per la prima settimana di trattamento la dose iniziale raccomandata è di 5 mg (5 gocce) al giorno prima di aumentare la dose a 10 mg (10 gocce) al giorno. La dose può essere ulteriormente



Documento reso disponibile da AIFA il 05/09/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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
La dose 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 a 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 generalizzato
La dose 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 ed la dose devono essere rivalutati ad intervalli regolari (vedere paragrafo 5.1).

Disturbo ossessivo-compulsivo
La dose 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 devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente per assicurare l'assenza di sintomi.
I benefici del trattamento e la dose devono essere rivalutati ad intervalli regolari (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti anziani (> 65 anni)
La dose iniziale è di 5 mg (5 gocce) una volta al giorno. La dose può essere aumentata a un massimo di 10 mg (10 gocce) al giorno sulla base della risposta individuale del paziente (vedere paragrafo 5.2).
L'efficacia di Escitalopram Alter nel disturbo d'ansia sociale non è stata studiata in questa popolazione.

Popolazione pediatrica
Escitalopram Alter non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4).



Documento reso disponibile da AIFA il 05/09/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Ridotta funzionalità renale
Non si ritiene necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Si raccomanda cautela in pazienti con grave riduzione della funzione renale ($CL_{CR}$ minore di 30 ml/min.) (vedere paragrafo 5.2).

Ridotta funzionalità epatica
La dose iniziale raccomandata per le prime due settimane di trattamento è di 5 mg (5 gocce) al giorno in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Sulla base della risposta individuale del paziente la dose può essere aumentata fino a 10 mg (10 gocce) al giorno. Si consiglia cautela ed una attenzione maggiore nella titolazione posologica in pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta (vedere paragrafo 5.2).

Metabolizzatori lenti del CYP2C19
Per i pazienti noti per essere metabolizzatori lenti per quanto riguarda il CYP2C19 è raccomandata una dose iniziale di 5 mg (5 gocce) al giorno durante le prime due settimane di trattamento. A seconda della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata a 10 mg (10 gocce) al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento
L'interruzione improvvisa del trattamento deve essere evitata. Quando si interrompe il trattamento con escitalopram la dose deve essere gradualmente ridotta nell'arco di almeno una o due settimane per ridurre il rischio di sintomi da sospensione (vedere paragrafo 4.4 e 4.8). Qualora comparissero sintomi intollerabili dopo la riduzione della dose o durante la sospensione del trattamento, si può considerare la possibilità di ripristinare la dose precedente. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose, ma in modo più graduale.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità 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-A (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).
Escitalopram è controindicato nei pazienti con prolungamento dell'intervallo QT o sindrome congenita del QT lungo.
Escitalopram è controindicato in associazione con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le seguenti avvertenze speciali e precauzioni sono applicabili all'intera classe terapeutica degli SSRI (Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina).

Popolazione pediatrica
Escitalopram Alter non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.



Documento reso disponibile da AIFA il 05/09/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e pensieri suicidari) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo.
Qualora, in base ad esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari. Per di più, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

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

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

Mania
Gli SSRI devono essere usati con cautela in pazienti con un'anamnesi di mania/ipomania.
Gli SSRI devono essere sospesi in pazienti che stanno per entrare in una fase maniacale.
Diabete
Nei pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico (ipoglicemia o iperglicemia). Può essere necessario modificare la dose di insulina e/o di ipoglicemizzante orale.

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento del quadro clinico
La depressione è associata ad un maggior rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi suicidio-correlati). Questo rischio persiste sino a quando non si verifica una significativa remissione. Poiché il miglioramento può non avvenire durante le prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere attentamente monitorati fino a quando non si verifichi tale miglioramento. È esperienza clinica generale, che il rischio di suicidio aumenti nelle prime fasi di miglioramento della malattia.
Anche altre patologie psichiatriche per le quali sia stato prescritto Escitalopram Alter possono essere associate ad un maggior rischio di eventi suicidio-correlati. Inoltre, queste condizioni possono essere in comorbidità con il disturbo depressivo maggiore. Le stesse precauzioni osservate quando si trattano pazienti con disturbo depressivo maggiore devono essere quindi osservate anche quando si trattano pazienti con altre patologie psichiatriche.
È noto che i pazienti con una storia precedente di eventi suicidio-correlati, o che manifestano un significativo grado di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono soggetti a maggior rischio di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono quindi essere attentamente controllati durante il trattamento. Una meta-analisi degli studi clinici con farmaci antidepressivi in confronto con il placebo in pazienti adulti affetti da disturbi psichiatrici ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei pazienti di età inferiore a 25 anni trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. La terapia con antidepressivi deve sempre essere associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo modificazioni di dosaggio.



Documento reso disponibile da AIFA il 05/09/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti (e le persone coinvolte nella cura del paziente) devono essere allertati sulla necessità di monitorare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamenti o pensieri suicidari o cambiamenti comportamentali insoliti, e di rivolgersi immediatamente al medico curante se compaiono questi sintomi.

Acatisia/irrequietezza psicomotoria
L'uso di farmaci SSRI/SNRI è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione spiacevole e stressante di irrequietezza con bisogno di muoversi spesso e accompagnata dalla incapacità di stare seduti o fermi in piedi. Questo è più probabile che appaia entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano tale sintomo, un aumento della dose può essere dannoso.

Iponatriemia
Iponatriemia, probabilmente dovuta ad una secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (SIADH), è stata riportata raramente con l'uso degli SSRI e generalmente si risolve con l'interruzione della terapia. Cautela è necessaria nei pazienti a rischio, quali anziani, o pazienti con cirrosi o se usati in concomitanza con altri medicinali che possono causare iponatriemia.

Emorragia
Durante il trattamento con SSRI sono stati riferiti casi di anomalie nelle manifestazioni emorragiche cutanee, quali ecchimosi e porpora. Si consiglia particolare cautela in pazienti che assumono SSRI, specialmente in concomitanza con anticoagulanti orali o con medicinali noti per influenzare la funzione piastrinica (per esempio, antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico o antinfiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipiridamolo) e in pazienti con tendenza al sanguinamento.

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

Sindrome serotoninergica
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 riportata la sindrome serotoninergica in pazienti che assumevano SSRI in concomitanza con medicinali serotononinergici. Una combinazione di sintomi, come agitazione, tremore, mioclono, ipertermia, alterazioni dello stato mentale, instabilità autonomica, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali possono indicare lo sviluppo di questa condizione.
In questo caso il trattamento con SSRI e medicinali serotoninergici deve essere interrotto immediatamente ed istituito un trattamento sintomatico.

La somministrazione concomitante di agenti serotoninergici, quali MAO-inibitori, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI), gli antidepressivi triciclici e i medicinali contenenti buprenorfina può causare sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

Se il trattamento concomitante con medicinali contenenti buprenorfina è clinicamente giustificato, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare durante la fase iniziale del trattamento e ad ogni aumento di dose.



Documento reso disponibile da AIFA il 05/09/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Se si sospetta una sindrome serotoninergica, si deve considerare una riduzione della dose o un'interruzione della terapia, in base alla gravità dei sintomi.

Erba di San Giovanni

L'uso concomitante di SSRI e di rimedi a base di erbe medicinali contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) può risultare in un'aumentata 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 frequenti, 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.

Le reazioni più frequentemente riportate sono vertigini, 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. In genere questi disturbi sono di entità lieve o moderata; tuttavia, in alcuni pazienti, possono essere di entità severa.

Generalmente i sintomi compaiono entro i primissimi giorni di interruzione del trattamento; tuttavia sono stati riportati molto rari casi di comparsa di questi sintomi in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose.

In genere questi sintomi sono auto-limitanti e di solito si risolvono spontaneamente entro due settimane, per quanto in alcuni soggetti possono essere più prolungati (2-3 mesi o più). Si consiglia quindi, quando si interrompe il trattamento con escitalopram, di ridurre gradualmente la dose di escitalopram nell'arco di diverse settimane o mesi, secondo le necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento", paragrafo 4.2).

Cardiomiopatia coronarica

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

Prolungamento dell'intervallo QT

È stato dimostrato che escitalopram causa un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT. Durante il periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia ventricolare, incluse torsioni di punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile con ipokaliemia o con preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre malattie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 e 5.1).

Si raccomanda cautela in presenza di pazienti con bradicardia significativa o in pazienti che hanno avuto recentemente un infarto miocardico acuto o un'insufficienza cardiaca non compensata.

La presenza di disturbi elettrolitici come l'ipokaliemia e l'ipomagnesiemia aumenta il rischio di aritmie maligne e deve essere corretta prima che venga iniziato il trattamento con escitalopram.

Qualora vengano trattati pazienti con cardiopatia stabile, deve essere presa in considerazione una revisione dell'ECG prima di iniziare il trattamento.



Documento reso disponibile da AIFA il 05/09/2023

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Se durante il trattamento con escitalopram si verificano segni di aritmia cardiaca, il trattamento deve essere sospeso e deve essere eseguito un ECG.

Glaucoma ad angolo chiuso
Gli SSRI incluso escitalopram possono avere effetti sulla dimensione della pupilla causando midriasi. Questo effetto di midriasi può potenzialmente restringere l'angolo dell'occhio causando aumentata pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, in particolare nei pazienti predisposti. Escitalopram deve pertanto essere usato con cautela in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o anamnesi 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.

Questo medicinale contiene 96 mg di alcol (etanolo) in ogni ml (20 gocce). La quantità in 20 gocce (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 in 1 ml (20 gocce), cioè è essenzialmente "senza sodio".

## 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

**Interazioni farmacodinamiche**
Associazioni controindicate:
*Prolungamento dell'intervallo QT*
Non sono stati effettuati studi farmacocinetici e farmacodinamici con escitalopram associato ad altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Un effetto additivo di escitalopram in concomitanza con questo tipo di medicinali non può essere escluso. Pertanto, la co-somministrazione di escitalopram e di medicinali che prolungano l'intervallo QT, come gli antiaritmici di Classe IA e III, gli antipsicotici (ad es. derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), gli antidepressivi triciclici, alcuni agenti antimicrobici (ad es. sparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina, trattamento antimalarico, in particolare alofantrina) ed alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina) è controindicata.

*IMAO non selettivi irreversibili*
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.*Inibitore delle MAO-A selettivo reversibile (moclobemide)*



Documento reso disponibile da AIFA il 05/09/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

*Inibitore delle MAO non selettivo reversibile (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).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso
*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.

*Medicinali serotoninergici*
La somministrazione concomitante con medicinali ad azione serotoninergica (ad esempio tramadolo, sumatriptan ed altri triptani e medicinali contenenti buprenorfina) può causare sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).

*Medicinali che abbassano la soglia convulsiva*
Gli SSRIs possono abbassare la soglia convulsiva. Si richiede pertanto cautela in co-somministrazione con medicinali che abbassano tale soglia (ad esempio antidepressivi (triciclici, SSRIs), neurolettici (fenotiazine, tioxanteni e butirrofenoni), meflochina, bupropione e tramadolo).

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

*Erba di San Giovanni*
L'uso concomitante di SSRI e di rimedi a base di erbe medicinali contenenti iperico (*Hypericum perforatum*) può risultare in un'aumentata 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 antinfiammatori non steroidei (FANS) può aumentare la tendenza a sanguinare (vedere paragrafo 4.4).

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

*Medicinali che inducono ipopotassiemia/ipomagnesiemia*



Documento reso disponibile da AIFA il 05/09/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Si consiglia cautela nell'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 contribuire al metabolismo sebbene in misura minore. Il maggiore metabolita S-DCT (escitalopram demetilato) sembra essere parzialmente catalizzato dal CYP2D6.

La co-somministrazione di escitalopram e omeprazolo 30 mg una volta al giorno (inibitore del CYP2C19) risulta in un incremento moderato delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram (approssimativamente il 50%).

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 cautela nella somministrazione di escitalopram in associazione con cimetidina. Un aggiustamento della dose può rendersi necessario.

Occorre quindi usare cautela quando è utilizzato in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (ad esempio 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 (vedere paragrafo 4.4).

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 sono 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 sistema nervoso centrale e che sono principalmente metabolizzati dal 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.

In studi sulla tossicità riproduttiva effettuati nei ratti con escitalopram, sono stati osservati effetti embrio-fetotossici, ma nessun aumento dell'incidenza delle malformazioni (vedere paragrafo 5.3).

Escitalopram Alter 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 Alter fino agli ultimi periodi della gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre, devono essere tenuti sotto osservazione. L'interruzione improvvisa del trattamento deve essere evitata durante la gravidanza.

I seguenti sintomi possono comparire nel neonato dopo l'uso materno di SSRI/SNRI durante gli ultimi periodi della gravidanza: difficoltà respiratorie, cianosi, apnea, convulsioni, instabilità della temperatura corporea, difficoltà di nutrizione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperiflessia,



Documento reso disponibile da AIFA il 05/09/2023

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

Agenzia Italiana del Farmaco

tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto continuo, sonnolenza e difficoltà nel dormire. Tali 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
Ci si aspetta che escitalopram venga escreto nel latte. Pertanto non è raccomandato allattare durante il trattamento.

Fertilità
I dati provenienti da studi sugli animali hanno mostrato che citalopram può alterare la qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo, i casi trattati con alcuni SSRI hanno evidenziato che l'effetto sulla qualità dello sperma è reversibile. Ad oggi non è stato rilevato alcun 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 influenzare la capacità di giudizio o d'azione.
I pazienti devono essere avvertiti del 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 la seconda settimana di trattamento, per poi diminuire d'intensità e frequenza con la continuazione del trattamento.

Elenco tabulato 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 di seguito per sistemi e organi e frequenza.

Le frequenze riportate sono quelle osservate negli studi clinici e non sono corrette verso placebo. La frequenza è così definita: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza | Effetto indesiderato |
|---|---|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Non nota | Trombocitopenia |
| Disturbi del sistema immunitario | Raro | Reazione anafilattica |
| Patologie endocrine | Non nota | Secrezione inappropriata di ormone antidiuretico |
| Disturbi del metabolismo e della | Comune | Appetito ridotto, appetito aumentato, peso aumentato |



Documento reso disponibile da AIFA il 05/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

| | | |
|---|---|---|
| nutrizione | Non comune | Peso diminuito |
| | Non nota | Iponatriemia, anoressia[2] |
| Disturbi psichiatrici | Comune | Ansia, irrequietezza, sogni anormali |
| | | Donne e uomini: libido diminuita |
| | | Donne: anorgasmia |
| | Non comune | Bruxismo, agitazione, nervosismo, attacco di panico, stato confusionale |
| | Raro | Aggressione, disturbo di depersonalizzazione/derealizzazione, allucinazione |
| | Non nota | Mania, idea suicida, comportamento suicida[1] |
| Patologie del sistema nervoso | Molto comune | Cefalea |
| | Comune | Insonnia, sonnolenza, capogiro, parestesia, tremore |
| | Non comune | Disturbo del gusto, disturbo del sonno, sincope |
| | Raro | Sindrome da serotonina |
| | Non nota | Discinesia, disturbo del movimento, crisi convulsiva, iperattività psicomotoria/acatisia[2] |
| Patologie dell'occhio | Non comune | Midriasi (che può portare a glaucoma ad angolo chiuso, vedere paragrafo 4.4), disturbo visivo |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | Non comune | Tinnito |
| Patologie cardiache | Non comune | Tachicardia |
| | Raro | Bradicardia |
| | Non nota | QT dell'elettrocardiogramma prolungato<br>Aritmia ventricolare inclusa torsione 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, bocca secca |
| | Non comune | Emorragia gastrointestinale (comprese emorragia rettale) |
| Patologie epatobiliari | Non nota | Epatiteprova di funzionalità epatica anormale |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Comune | Iperidrosi |
| | Non comune | Orticaria, alopecia, eruzione cutanea, prurito |



Documento reso disponibile da AIFA il 05/09/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

| | | |
|---|---|---|
| | Non nota | Ecchimosi, angioedema |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Comune | Artralgia, mialgia |
| Patologie renali e urinarie | Non nota | Ritenzione di urina |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Comune | Uomini: disturbo dell'eiaculazione, disfunzione erettile |
| | Non comune | Donne: metrorragia, menorragia |
| | Non nota | Galattorrea |
| | | Uomini: priapismo |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Comune | Stanchezza, piressia |
| | Non comune | Edema |

[1] Casi di ideazione suicidaria 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 effetti indesiderati sono stati riportati per la classe terapeutica degli SSRI.

Effetti di classe
Studi epidemiologici, condotti prevalentemente in pazienti di età uguale o superiore a 50 anni, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRI e antidepressivi triciclici (TCA). Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto.

Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento
L'interruzione del trattamento con SSRI/SNRI (soprattutto se avviene bruscamente) determina spesso sintomi da sospensione. Le reazioni più frequentemente riportate sono: capogiro, disturbi sensoriali (comprese parestesia e sensazione di elettroshock), disturbo del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, stato confusionale, iperidrosi, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e compromissione della vista. In genere, questi eventi sono di entità lieve o moderata e autolimitanti; tuttavia, in alcuni pazienti, possono essere di entità severa e/o avere durata prolungata. Si consiglia quindi, quando non è più necessario il trattamento con escitalopram, di sospendere gradualmente il trattamento riducendo progressivamente la dose (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Prolungamento dell'intervallo QT
Casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia ventricolare inclusa torsione di punta sono stati riportati durante il periodo successivo alla commercializzazione, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipokaliemia o con pre-esistente prolungamento dell'intervallo QT o altre cardiopatie (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 riportato all'indirizzo
https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse



Documento reso disponibile da AIFA il 05/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

**4.9 Sovradosaggio**

Tossicità

I dati clinici sul sovradosaggio di escitalopram sono limitati e in molti casi sono associati a sovradosaggio di altri farmaci concomitanti. 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 sono stati soprattutto di tipo nervoso centrale (da capogiro, tremore, agitazione a rari casi di sindrome da serotonina, convulsione e coma), gastrointestinale (nausea/vomito), cardiovascolare (ipotensione, tachicardia, prolungamento dell'intervallo QT, aritmie) e condizioni dello squilibrio idroelettrolitico (ipokaliemia, iponatremia).

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico. È necessario stabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree, assicurare un'adeguata ossigenazione e funzionalità respiratoria. Si deve 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.

Si consiglia l'esecuzione di un monitoraggio elettrocardiografico (ECG) nel caso di sovradosaggio in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia/bradiaritmia, in pazienti che utilizzano farmaci concomitanti che prolungano l'intervallo QT o in pazienti con alterazioni metaboliche, ad es. compromissione epatica.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidepressivi, inibitori selettivi del re-uptake della serotonina codice ATC: N 06 AB 10

Meccanismo d'azione

Escitalopram è un inibitore selettivo del re-uptake 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 numero di recettori inclusi 5-$HT_{1A}$, 5-$HT_2$, DA $D_1$ e $D_2$, adrenorecettori $\alpha_{1-}$, $\alpha_{2-}$, β-, recettori istaminergici $H_1$, colinergici muscarinici, recettori per benzodiazepine e oppiodi.

L'inibizione del re-uptake 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 elettrocardiografico in doppio cieco, controllato verso placebo condotto in soggetti sani, la variazione rispetto al basale del QTc (corretto secondo Fridericia) è stata di 4,3 msec (90% CI: 2,2, 6,4) con la dose di 10 mg/die e di 10,7 msec (90% CI: 8,6, 12,8) con la dose sovraterapeutica di 30 mg/die (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9).



Documento reso disponibile da AIFA il 05/09/2023

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Efficacia e sicurezza clinica

*Episodi depressivi maggiori*

Escitalopram è risultato efficace nel trattamento acuto degli episodi depressivi maggiori in tre dei quattro 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 tre 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 quattro su quattro 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 e in doppio cieco, la dose di 20 mg/die di escitalopram si è distinta dal placebo riguardo al punteggio totale della Y-BOCS dopo 12 settimane. Dopo 24 settimane, sia la dose da 10 mg che quella da 20 mg di escitalopram apparivano superiori rispetto al placebo.

La prevenzione delle recidive è stata dimostrata per le dosi di 10 e 20 mg/die di escitalopram in pazienti che avevano risposto ad escitalopram in un periodo di studio in aperto della durata di 16 settimane e che avevano poi proseguito con uno studio randomizzato, in doppio cieco controllato verso placebo 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).

La formulazione gocce orali, soluzione è bioequivalente a escitalopram compresse e ci si aspetta che la biodisponibilità assoluta di escitalopram sia di circa l'80%, come per citalopram.

Distribuzione



Documento reso disponibile da AIFA il 05/09/2023

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Il 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
La emivita di eliminazione ($t_{½\ \beta}$) 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 escreta in forma di metaboliti nelle urine.
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 eliminato più lentamente negli anziani rispetto ai pazienti più giovani. L'esposizione sistemica (AUC) negli anziani è circa 50% più elevata rispetto ai giovani volontari sani (vedere paragrafo 4.2).

Funzionalità epatica ridotta
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).

Funzionalità renale ridotta
Con il composto racemo citalopram sono stati osservati una 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 i metabolizzatori lenti, rispetto al CYP2C19, hanno una concentrazione plasmatica di escitalopram due volte più alta rispetto ai metabolizzatori veloci. Nessuna variazione significativa nell'esposizione è stata osservata nei metabolizzatori lenti rispetto al CYP2D6 (vedere paragrafo 4.2).

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza



Documento reso disponibile da AIFA il 05/09/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Non è stato effettuato un programma convenzionale 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 cardiotossicità 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 alla forte influenza sulle amine biogene, secondari agli effetti farmacologici primari, che risultano in effetti emodinamici (riduzione del flusso coronarico) ed ischemia. Comunque, il meccanismo esatto della cardiotossicità 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, epididimo e fegato nei ratti. Questi reperti nell'epididimo e nel fegato 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 anfifilici. 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 provenienti dagli studi sugli animali hanno mostrato che citalopram causa una riduzione dell'indice di fertilità e dell'indice di gravidanza, una riduzione del numero degli impianti e anomalie spermatiche ad esposizioni considerevolmente superiori a quelle umane.
Non sono disponibili dati sugli animali relativi a questi aspetti per escitalopram.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Gocce orali, soluzione:
propil gallato
acido citrico anidro
etanolo 96%
sodio idrossido
acqua depurata.

### 6.2 Incompatibilità

Gocce orali, soluzione.
In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità



Documento reso disponibile da AIFA il 05/09/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Gocce orali, soluzione: 36 mesi.
Dopo l'apertura, le gocce devono essere utilizzate entro 8 settimane.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Gocce orali, soluzione: questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Dopo la prima apertura: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Gocce orali, soluzione: flacone in vetro ambrato con contagocce (LDPE) e con chiusura a prova di bambino.
Contenuto: 15 ml.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.
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

Pharmacare S.r.l.
Via Marghera, 29
20149 Milano
Italia

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

AIC n. 042042010 - "20 mg/ml gocce orali, soluzione" 1 flacone in vetro con contagocce con chiusura a prova di bambino

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Dicembre 2013
Data del rinnovo più recente: Luglio 2018

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO



Documento reso disponibile da AIFA il 05/09/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco