

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Escitalopram Ranbaxy Italia 20 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene:

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

Ogni goccia contiene 1 mg di escitalopram

Eccipienti con effetto noto: ogni goccia contiene 4,7 mg di etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

Soluzione trasparente dal gusto amaro.

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

Posologia

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

Episodi depressivi maggiori

Il dosaggio abituale è 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 una 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 5 mg (5 gocce) per poi essere aumentata a 10 mg (10 gocce) al giorno. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata ad un massimo di 20 mg (20 gocce) al giorno.

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

Disturbo d'ansia sociale

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

Il disturbo d'ansia sociale è una patologia a decorso cronico e si raccomanda il trattamento per 12 settimane al fine di consolidare la 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

Il dosaggio iniziale è 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.

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 il dosaggio devono essere rivalutati ad intervalli regolari (vedere paragrafo 5.1).

Disturbo ossessivo compulsivo (DOC)

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

Poiché il disturbo ossessivo compulsivo è una malattia cronica, i pazienti devono essere trattati per un periodo sufficiente per assicurare la scomparsa dei sintomi.

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

Pazienti anziani (> 65 anni di età)

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

L'efficacia di questo medicinale nel disturbo d'ansia sociale non è stata studiata negli anziani.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti (di età inferiore a 18 anni)

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

Ridotta funzionalità renale

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata. Si raccomanda cautela in pazienti con grave riduzione della funzionalità 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 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 a 10 mg (10 gocce) al giorno. Si consiglia cautela ed un'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 del CYP2C19 è raccomandata una dose iniziale di 5 mg (5 gocce) al giorno durante le prime due settimane di trattamento. Sulla base 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 paragrafi 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.

Modo di somministrazione

Questo medicinale va somministrato in un'unica dose giornaliera e può essere assunto indipendentemente dall'assunzione di cibo. Può essere mescolato con acqua, succo di arancia o succo di mela.

4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

È controindicata l'assunzione di escitalopram insieme ad altri medicinali che prolungano 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).

Uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni

Questo medicinale non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti con età inferiore ai 18 anni. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (principalmente 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 alle esigenze mediche, dovesse comunque essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, 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 manifesta convulsioni per la prima volta, o se si verifica un aumento della frequenza delle convulsioni (in pazienti con

precedente diagnosi di epilessia). Gli SSRI devono essere evitati nei pazienti con epilessia instabile, ed in pazienti con epilessia controllata deve essere adottato un attento monitoraggio.

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). In tal caso può essere necessario modificare il dosaggio di insulina e/o di ipoglicemizante orale.

Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento del quadro clinico

La depressione è associata ad un maggior rischio di ideazione suicidaria, 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 questo medicinale possono essere associate ad un maggior rischio di eventi suicidio-correlati. Inoltre, queste condizioni possono essere in comorbilità con il disturbo depressivo maggiore. Le stesse precauzioni osservate quando si trattano pazienti con disturbo depressivo maggiore devono essere quindi osservate 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 condotti con farmaci antidepressivi controllati con 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 essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo modificazioni della dose.

I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti sulla necessità di monitorare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamenti o pensieri suicidari o cambiamenti inusuali del comportamento, e di rivolgersi immediatamente al medico 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 soggettiva di irrequietezza con bisogno di

muoversi spesso e accompagnata dall'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. È necessaria cautela nei pazienti a rischio, quali anziani, pazienti cirrotici o pazienti trattati in concomitanza con farmaci 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 in concomitanza con anticoagulanti orali, con medicinali noti per influenzare la funzionalità piastrinica (per esempio, antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico o antinfiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipiridamolo) come anche nei pazienti con tendenza al sanguinamento.

TEC (terapia elettroconvulsiva)

I dati inerenti l'esperienza clinica della somministrazione concomitante di SSRI e TEC 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 serotoninergici. Una combinazione di sintomi, come agitazione, tremore, mioclono e ipertermia, possono indicare lo sviluppo di questa condizione. In questo caso il trattamento con SSRI e il medicinale serotoninergico deve essere interrotto immediatamente ed istituito un trattamento sintomatico.

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

Il rischio di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata e la dose della terapia e il tasso di riduzione della dose. I disturbi più frequentemente riportati sono capogiro, 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. 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 anche riportati casi molto rari 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 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).

Malattia coronarica cardiaca

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

Prolungamento dell'intervallo QT

È stato osservato che l'escitalopram determina un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT. I casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmia ventricolare, compresa torsione di punta, sono stati riportati durante la fase post-marketing, 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 consiglia cautela in pazienti con bradicardia significativa o in pazienti con recente infarto miocardico acuto o insufficienza cardiaca scompensata.

Disturbi elettrolitici come ipokaliemia e ipomagnesiemia aumentano il rischio di aritmie maligne e devono essere corretti prima di iniziare il trattamento con escitalopram.

Se si trattano pazienti con una malattia cardiaca stabile, si deve valutare un esame ECG prima di iniziare il trattamento.

Se si presentano i sintomi di un'aritmia cardiaca durante il trattamento con escitalopram, si deve sospendere il trattamento ed eseguire un ECG.

Glaucoma ad angolo chiuso

Gli SSRI, compreso escitalopram, possono avere effetto sul diametro della pupilla con conseguente midriasi. Questo effetto midriatico può ridurre l'angolo visivo con conseguente aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, in particolare in pazienti predisposti. Escitalopram deve pertanto essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o anamnesi di glaucoma.

Questo medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcool), meno di 100 mg per dose. Ogni goccia contiene 4,7 mg di etanolo.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Associazioni controindicate:

MAO non selettivi irreversibili

Casi di reazioni gravi sono stati riportati in pazienti in trattamento con SSRI in combinazione con inibitori non selettivi, irreversibili delle monoammino-ossidasi (MAO) 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)

A causa del rischio di sindrome serotoninergica, l'associazione di escitalopram e un inibitore 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 e sotto stretto monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.3).

Inibitore delle MAO-B selettivo irreversibile (selegilina)

Nella 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 somministrate in concomitanza senza problemi con il composto racemo citalopram.

Prolungamento dell'intervallo QT

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici e farmacodinamici dell'escitalopram in combinazione con altri farmaci che prolungano l'intervallo QT. Non si può escludere un effetto additivo dell'escitalopram e di questi farmaci. Pertanto, la somministrazione concomitante di escitalopram e farmaci che prolungano l'intervallo QT come antiaritmici di Classe IA e III, antipsicotici (ad esempio derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), antidepressivi triciclici, alcuni farmaci antimicrobici (ad esempio sparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina, antimalarici, in particolare alofantrina), alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina) è controindicata.

Associazioni che richiedono cautela per l'uso

Medicinali serotoninergici

La somministrazione concomitante con medicinali serotoninergici (ad esempio tramadolo, sumatriptan ed altri triptani) può portare a sindrome serotoninergica.

Medicinali che abbassano la soglia convulsiva

Gli SSRI possono abbassare la soglia convulsiva. Si richiede pertanto cautela nella somministrazione concomitante con altri medicinali che abbassano la soglia convulsiva (ad esempio antidepressivi (triciclici, SSRI), neurolettici (fenotiazine, tioxanteni e butirrofenoni), meflochina, bupropione e tramadolo).

Litio, triptofano

Sono stati riportati casi di potenziamento degli effetti quando gli SSRI sono stati 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 di rimedi a base di erbe medicinali contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) può risultare in un'aumentata incidenza di effetti indesiderati (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 per quanto riguarda i parametri della coagulazione all'inizio o all'interruzione della terapia con escitalopram (vedere paragrafo 4.4). L'uso contemporaneo di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) può aumentare la tendenza al sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Alcool

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

Medicinali che inducono ipokaliemia/ipomagnesiemia

Si richiede cautela nell'uso concomitante di altri medicinali che inducono ipokaliemia/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. Anche CYP3A4 e CYP2D6 possono contribuire al metabolismo sebbene in misura minore. Il metabolismo del metabolita principale S-DCT (escitalopram dimetilato) sembra essere parzialmente catalizzato da CYP2D6.

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

La somministrazione concomitante 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 quando si somministra escitalopram in combinazione con cimetidina. Può essere giustificata una modifica della dose.

Si raccomanda pertanto cautela nell'utilizzarlo in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (ad esempio omeprazolo, esomeprazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) o cimetidina. Una riduzione della dose di escitalopram può essere necessaria sulla base del monitoraggio di effetti indesiderati durante il trattamento concomitante.

Effetti di escitalopram sulla farmacocinetica di altri prodotti medicinali

Escitalopram è un inibitore dell'enzima CYP2D6. Si raccomanda cautela nella somministrazione concomitante di escitalopram con medicinali che vengono metabolizzati prevalentemente da questo enzima e con un indice terapeutico stretto, per esempio flecainide, propafenone e metoprololo (quando usati nell'insufficienza cardiaca), o alcuni medicinali che agiscono a livello del sistema nervoso centrale e che sono principalmente metabolizzati dal CYP2D6 ad esempio antidepressivi quali desipramina, clomipramina e nortriptilina o antipsicotici quali risperidone, tioridazina e aloperidolo. Può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio.

La somministrazione concomitante con desipramina o metoprololo ha portato in entrambi i casi ad un aumento di due volte dei livelli plasmatici di questi due substrati 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 solo dati clinici limitati per quanto riguarda l'esposizione in gravidanza.

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

I neonati da madri che hanno continuato l'assunzione di questo medicinale fino agli ultimi periodi della gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre, devono essere tenuti sotto osservazione. L'interruzione 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, iperreflessia, 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 suggeriscono che l'uso di SSRI in gravidanza, soprattutto nella fase finale della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (IPPN). Il rischio osservato era di circa 5 casi su 1000 gravidanze. Nella popolazione generale la IPPN si verifica in 1-2 casi su 1000 gravidanze.

Allattamento

Ci si aspetta che escitalopram venga escreto nel latte materno. Pertanto, non è raccomandato l'allattamento al seno durante il trattamento.

Fertilità

I dati sugli animali hanno dimostrato che il citalopram può influire sulla qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3).

Sono riportati casi negli uomini per alcuni SSRI che hanno dimostrato che un effetto sulla qualità dello sperma è reversibile.

L'effetto sulla fertilità umana non è stato finora osservato.

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 di 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 seconda settimana di trattamento, e diminuiscono normalmente d'intensità e frequenza con la continuazione del trattamento.

Tabella dell'elenco 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 secondo la classificazione per organi e sistemi e per frequenza.

Le frequenze riportate sono quelle osservate negli studi clinici; non sono corrette verso placebo. La frequenza è così definita: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non nota	Trombocitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Raro	Reazione anafilattica
<i>Patologie endocrine</i>	Non nota	Secrezione inappropriata di ADH
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Comune	Riduzione dell'appetito, aumento dell'appetito, aumento di peso
	Non comune	Diminuzione di peso
	Non nota	Iponatriemia, anoressia ²
<i>Disturbi psichiatrici</i>	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 suicidaria, comportamento suicidario ¹
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Molto comune	Mal di testa
	Comune	Insonnia, sonnolenza, capogiro, parestesia, tremore
	Non comune	Alterazioni del gusto, disturbi del sonno, sincope

	Raro	Sindrome Serotoninergica
	Non nota	Discinesia, disturbi del movimento, convulsioni, irrequietezza psicomotoria/ acatisia ²
<i>Patologie dell'occhio</i>	Non comune	Midriasi, disturbi visivi
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Non comune	Tinnito
<i>Patologie cardiache</i>	Non comune	Tachicardia
	Raro	Bradocardia
	Non nota	Elettrocardiogramma con QT prolungato, aritmia ventricolare compresa la torsione di punta
<i>Patologie vascolari</i>	Non nota	Ipotensione ortostatica
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Comune	Sinusite, sbadiglio
	Non comune	Epistassi
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Molto comune	Nausea
	Comune	Diarrea, stipsi, vomito, secchezza della bocca
	Non comune	Emorragie gastrointestinali (comprese emorragie rettali)
<i>Patologie epatobiliari</i>	Non nota	Epatite, alterazione del test di funzionalità epatica
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Aumento della sudorazione
	Non comune	Orticaria, alopecia, eruzione cutanea, prurito
	Non nota	Ecchimosi, angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Comune	Artralgia, mialgia
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Non nota	Ritenzione urinaria
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Comune	Uomini: disturbi di eiaculazione, impotenza
	Non comune	Donne: metrorragia, menorragia

	Non nota	Galattorea Uomini: priapismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Affaticamento, febbre
	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 eventi sono stati riportati per la classe terapeutica degli SSRI.

Prolungamento dell'intervallo QT

Casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia ventricolare, compresa torsione di punta, sono stati segnalati durante il periodo successivo alla commercializzazione, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassiemia o con prolungamenti dell'intervallo QT pre-esistenti o altri disturbi cardiaci (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 e 5.1).

Effetti di classe Studi epidemiologici, condotti soprattutto in pazienti di età superiore o uguale a 50 anni, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee in pazienti che assumono SSRI e TCA. Il meccanismo che porta a questo 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. I disturbi riportati più frequentemente sono capogiro, 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. In genere questi disturbi 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 paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto 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/it/responsabili

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 serotoninergica, convulsioni e coma), gastrointestinale (nausea/vomito), cardiovascolare (ipotensione, tachicardia, prolungamento dell'intervallo QT, aritmie) e idroelettrolitico (ipopotassiemia, iponatriemia).

Gestione

Non esiste un antidoto specifico. È necessario mantenere la pervietà delle vie aeree, assicurare un'adeguata ossigenazione e funzionalità respiratoria. Deve essere considerata 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.

Il monitoraggio ECG è consigliato in caso di sovradosaggio in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia/bradiaritmie, nei pazienti che assumono in contemporanea farmaci che prolungano l'intervallo QT, o in pazienti con alterazioni del metabolismo, ad esempio con compromissione epatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidepressivi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

Codice ATC: N06AB10

Meccanismo di azione

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

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

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

Effetti farmacodinamici

In uno studio sull'ECG in doppio cieco, controllato con placebo, in soggetti sani, la variazione dalla linea di base del QTc (correzione Fridericia) era 4,3 msec (90% IC:

2,2 – 6,4) alla dose di 10 mg al giorno e 10,7 msec (90% IC: 8,6 – 12,8) alla dose di 30 mg al giorno (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9).

Efficacia clinica e sicurezza

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 al giorno durante la fase iniziale open-label, sono stati randomizzati a continuare il trattamento con escitalopram con la stessa dose o con il placebo per 36 settimane. In questo studio, nei pazienti che hanno continuato a ricevere escitalopram si è verificato un tempo libero da ricadute significativamente più lungo rispetto al 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 condotti, controllati con 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, escitalopram 20 mg al giorno risultava separato dal placebo sul punteggio totale Y-BOCS dopo 12 settimane. Dopo 24 settimane, sia 10 che 20 mg al giorno di escitalopram erano superiori rispetto al placebo.

La prevenzione delle recidive è stata dimostrata per 10 e 20 mg al giorno di escitalopram in pazienti che rispondevano a escitalopram in un periodo open-label di 16 settimane e che hanno iniziato un periodo di 24 settimane randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Escitalopram è metabolizzato nel fegato in metaboliti demetilati e didemetilati. Entrambi sono farmacologicamente attivi. In alternativa, l'azoto può essere ossidato e formare il metabolita N-ossido. Sia il farmaco di origine che i metaboliti sono in parte escreti come glucuronidi. A seguito di dosi multiple le concentrazioni medie dei demetil e didemetil metaboliti sono solitamente del 28-31% e <5%, rispettivamente, della concentrazione di escitalopram. La biotrasformazione di escitalopram nel metabolita dimetilato è mediata principalmente da CYP2C19. È possibile un contributo degli enzimi CYP3A4 e CYP2D6.

Eliminazione

La 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 stadio stazionario sono raggiunti in circa 1 settimana. Le concentrazioni medie di 50 nmol/l (da 20 a 125 nmol/l) allo stadio 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 compromissione epatica lieve o moderata (Criteri A e B Child-Pugh), l'emivita di escitalopram è risultata circa due volte più lunga e l'esposizione di circa il 60% più alta che nei pazienti con una funzionalità epatica normale (vedere paragrafo 4.2).

Ridotta funzionalità renale

Con il composto racemo citalopram è stata osservata 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 di 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 di CYP2D6 (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

In studi tossicologici comparativi nei ratti, escitalopram e citalopram hanno causato tossicità cardiaca, inclusa insufficienza cardiaca congestizia, dopo alcune settimane di trattamento utilizzando dosaggi che hanno causato tossicità generale. La cardiotoxicità sembra correlata alle concentrazioni plasmatiche di picco piuttosto che all'esposizione sistemica (AUC). Concentrazioni plasmatiche di picco a livelli di non effetto erano in eccesso (8 volte) rispetto a quelle raggiunte nell'uso clinico, mentre l'AUC di escitalopram era solo di 3/4 volte più alta dell'esposizione raggiunta durante l'uso clinico. Per citalopram, i valori di AUC dell'S-enantiomero erano 6/7 volte più alti dell'esposizione raggiunta nell'uso clinico. I dati sono probabilmente correlati all'influenza esagerata sulle amine biogene, cioè secondari rispetto agli effetti farmacologici primari, che risultano in effetti emodinamici (riduzione del flusso coronarico) ed ischemia. Comunque, il meccanismo esatto della cardiotoxicità nei ratti non è chiaro. L'esperienza clinica con citalopram e gli studi clinici con escitalopram, non indicano che i dati menzionati possano avere un correlato clinico.

In alcuni tessuti è stato osservato un incremento nel contenuto in fosfolipidi dopo il trattamento per lunghi periodi con escitalopram e citalopram nel ratto ad esempio polmone, fegato ed epididimo. Questi dati nel fegato e nell'epididimo sono stati ritrovati in seguito ad esposizioni simili a quelle utilizzate nell'uomo. L'effetto è reversibile dopo la sospensione del trattamento. L'accumulo di fosfolipidi (fosfolipidosi) negli animali è stato osservato in associazione con molti farmaci cationici 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 postnatale 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.

Dati sugli animali hanno dimostrato che il citalopram induce una riduzione dell'indice di fertilità e dell'indice di gravidanza, una riduzione nel numero di impianti e uno

sperma anormale ad una esposizione ben superiore dell'esposizione umana. Non sono disponibili dati sugli animali relativi a questo aspetto per l'escitalopram.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gallato di propile (E310)
Acido citrico anidro (E330)
Etanolo al 96% (E1510)
Idrossido di sodio (E524)
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Periodo di validità dopo prima apertura: 8 settimane, se conservato ad una temperatura inferiore a 25°C. Mantenere il flacone ben chiuso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Tenere il flacone ben chiuso e in posizione verticale.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del flacone, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 flacone da 15 ml e 5 flaconi da 15 ml.

Flacone di vetro ambrato (Tipo III) con contagocce (PE) e tappo a vite (PP/HDPE). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 Milano

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

- 041647013 "20 mg/ml gocce orali, soluzione" 1 flacone in vetro da 15 ml con contagocce

- 041647025 "20 mg/ml gocce orali, soluzione" 5 flaconi in vetro da 15 ml con contagocce

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

Maggio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco