

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esigefna 10 mg compresse rivestite con film

Esigefna 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Esigefna 10 mg:

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di escitalopram (come ossalato).

Esigefna 20 mg:

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di escitalopram (come ossalato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film

Esigefna 10 mg:

Comprese bianche, ovali, biconvesse, rivestite con film (diametro 6,4 x 9,25 mm) con linea d'incisione su un lato, linee d'incisione laterali e marcate con 'E' sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Esigefna 20 mg:

Comprese bianche, ovali, biconvesse, rivestite con film (diametro 8 x 11,7 mm) con linea d'incisione su un lato, linee d'incisione laterali e marcate con 'E' sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento di:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Episodi depressivi maggiori

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

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

Disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia

Per la prima settimana di trattamento si raccomanda una dose iniziale di 5 mg prima di aumentare la dose a 10 mg al giorno. La dose può essere ulteriormente aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno, in base alla risposta individuale del paziente.

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

Disturbo d'ansia sociale

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

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

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

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

Disturbo d'ansia generalizzato

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

Il trattamento a lungo termine nei pazienti che hanno risposto alla terapia è stato valutato per almeno 6 mesi in pazienti che assumevano 20 mg/die. I benefici del trattamento ed il dosaggio devono essere rivalutati ad intervalli regolari (vedere paragrafo 5.1).

Disturbo ossessivo-compulsivo

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

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

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

Pazienti anziani (> 65 anni)

Il dosaggio iniziale è di 5 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata ad un massimo di 10 mg al giorno, in funzione della risposta individuale del paziente (vedere paragrafo 5.2).

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

Popolazione pediatrica (<18 anni)

Esigefna non deve essere utilizzato nel trattamento dei bambini e degli adolescenti al di sotto dei 18 anni (vedere paragrafo 4.4).

Ridotta funzionalità renale

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

Ridotta funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata si raccomanda una dose iniziale di 5 mg al giorno per le prime due settimane di trattamento. Sulla base della risposta individuale del paziente la dose può essere aumentata fino a 10 mg al giorno. Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta si raccomanda cautela ed una maggiore attenzione alla titolazione posologica (vedere paragrafo 5.2).

Metabolizzatori lenti del CYP2C19

Nei pazienti noti per essere metabolizzatori lenti del CYP2C19, si raccomanda una dose iniziale di 5 mg al giorno durante le prime due settimane di trattamento. In base alla risposta individuale del paziente la dose può essere aumentata fino a 10 mg 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 Esigefna la dose deve essere ridotta gradualmente nell'arco di almeno una o due settimane, in modo da ridurre il rischio di sintomi da sospensione (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8). Nel caso in cui si manifestino sintomi intollerabili in seguito alla riduzione della dose per l'interruzione del trattamento, si può prendere in considerazione la possibilità di ripristinare la dose precedentemente prescritta. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose, ma in modo più graduale.

Modo di somministrazione

Esigefna viene somministrato in una singola dose giornaliera e può essere assunto indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Il trattamento concomitante con inibitori non selettivi irreversibili delle monoammino-ossidasi (MAO-inibitori) è controindicato a causa del rischio di insorgenza di sindrome serotoninergica con sintomi quali agitazione, tremore, ipertermia, ecc. (vedere paragrafo 4.5).
- L'associazione di escitalopram con inibitori *reversibili* delle MAO-A (ad es. moclobemide) o con linezolid, un inibitore *non selettivo reversibile* delle MAO, è controindicata a causa del rischio di insorgenza di sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.5).
- Escitalopram è controindicato nei pazienti con noto prolungamento dell'intervallo QT o con sindrome congenita del QT lungo.
- La somministrazione di escitalopram è controindicata 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 alla classe terapeutica degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).

Popolazione pediatrica

Esigefna non deve essere usato per il trattamento dei bambini e degli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (prevalentemente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati più frequentemente negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se tuttavia, in base alle esigenze mediche, viene comunque presa la

decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato per l'eventuale comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, non sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Ansia paradossa

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

Convulsioni

Il medicinale deve essere sospeso se 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 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 ipoglicemizzante orale.

Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento del quadro clinico

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

Anche altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritto Esigefna possono essere associate ad un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste patologie 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 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 grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono soggetti a rischio maggiore di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una meta-analisi relativa a studi clinici controllati verso placebo condotti impiegando farmaci antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei pazienti di età inferiore ai 25 anni trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo.

Una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, deve accompagnare la terapia, specie nelle prime fasi del trattamento e dopo variazioni della dose.

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

Acatisia/irrequietezza psicomotoria

L'uso di SSRI/SNRI è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione soggettiva spiacevole o stressante di irrequietezza e di agitazione psicomotoria, spesso accompagnata

dall'incapacità di stare seduti o fermi in piedi. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che presentano tali sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

Iponatriemia

L'iponatriemia, probabilmente dovuta ad una secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH), è stata riportata raramente con l'uso di SSRI e generalmente si risolve con l'interruzione della terapia. Cautela è necessaria nei pazienti a rischio, quali anziani, 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 cautela nei pazienti che assumono SSRI, specie in concomitanza con anticoagulanti orali, con medicinali noti per influenzare la funzione piastrinica (ad es. antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggioranza degli antidepressivi triciclici, l'acido acetilsalicilico e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipiridamolo), come pure nei pazienti con tendenza nota al sanguinamento.

Terapia elettroconvulsiva (ECT)

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

Sindrome serotoninergica

Si consiglia cautela nel caso di uso concomitante di escitalopram e medicinali con effetti serotoninergici come sumatriptan o altri triptani, tramadolo e triptofano.

In rari casi la sindrome serotoninergica è stata riportata in pazienti che assumevano SSRI in concomitanza con medicinali serotoninergici. Una combinazione di sintomi come agitazione, tremore, mioclono ed ipertermia può 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.

Erba di San Giovanni

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

Sintomi da sospensione osservati 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 gli eventi avversi osservati alla sospensione del trattamento sono stati riportati circa nel 25% dei pazienti trattati con escitalopram e nel 15% dei pazienti che hanno assunto placebo.

Il rischio di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata e la dose della terapia ed il tasso di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono state capogiri, disturbi sensoriali (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (comprese insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere di entità severa.

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

In genere questi sintomi sono autolimitanti e di solito si risolvono entro 2 settimane, sebbene in alcuni individui possano durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto di ridurre gradualmente la dose di escitalopram quando si sospende il trattamento, nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Coronaropatia cardiaca

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

Prolungamento 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.

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 sul diametro 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Associazioni controindicate:

Inibitori non selettivi irreversibili delle MAO

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

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 un IMAO non selettivo irreversibile devono trascorrere almeno 7 giorni dall'interruzione del trattamento con escitalopram.

Inibitore selettivo reversibile delle MAO-A (moclobemide)

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

Inibitore non selettivo reversibile delle MAO (linezolid)

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

Inibitore selettivo irreversibile delle MAO-B (selegilina)

In associazione 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/die sono state co-somministrate in sicurezza con il composto racemo citalopram.

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.

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

Medicinali serotoninergici

La somministrazione concomitante con medicinali ad azione serotoninergica (ad esempio tramadolo, sumatriptan ed altri triptani) può causare sindrome serotoninergica.

Medicinali che abbassano la soglia convulsiva

Gli SSRI possono abbassare la soglia convulsiva. Si richiede pertanto cautela in cosomministrazione con medicinali che abbassano anch'essi tale soglia (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 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 reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Emorragia

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

Alcol

Non si prevedono interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra escitalopram e alcol. Comunque, come con altri medicinali psicotropici, l'associazione con alcol non è consigliabile.

Medicinali che inducono ipokaliemia/ipomagnesiemia

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

Interazioni farmacocinetiche

Influenza degli altri medicinali sulla farmacocinetica di escitalopram

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

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

La co-somministrazione di escitalopram con cimetidina 400 mg due volte al giorno (inibitore enzimatico generale di moderata potenza) ha indotto un moderato (circa il 70%) aumento delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram. Si raccomanda cautela quando escitalopram viene somministrato in associazione a cimetidina. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose.

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

Effetti di escitalopram sulla farmacocinetica di altri medicinali

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per escitalopram sono disponibili solo dati clinici limitati relativi alle gravidanze esposte.

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

Esigefna non deve essere usato durante la gravidanza a meno che strettamente necessario e solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

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

I neonati di madri che hanno continuato l'assunzione di escitalopram fino agli ultimi periodi della gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre, devono essere tenuti sotto osservazione. L'interruzione 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: sofferenza respiratoria, cianosi, apnea, convulsioni, instabilità della temperatura corporea, difficoltà di alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto costante, 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 si manifestano immediatamente o subito dopo (<24 ore) il parto.

Allattamento

Si prevede che escitalopram venga escreto nel latte materno umano.

Di conseguenza, l'allattamento al seno non è raccomandato 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 e di azione. I pazienti devono essere avvisati del potenziale rischio che possa venire influenzata la loro capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

Tabella degli effetti indesiderati

Le reazioni avverse note per gli SSRI e riportate anche con escitalopram sia in studi controllati verso placebo sia in segnalazioni spontanee dopo la commercializzazione, sono elencate di seguito secondo classificazione per sistemi e organi e frequenza.

Le frequenze riportate sono quelle osservate negli studi clinici e non sono corrette per il placebo.

Le frequenze sono così definite:

molto comune ($\geq 1/10$)

comune ($\geq 1/100$, $<1/10$)

non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)

raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)

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	Raro	Reazione anafilattica

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

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

Casi di ideazione suicidaria e comportamento suicidario sono stati riportati durante la terapia con escitalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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

Prolungamento dell'intervallo QT

Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari, incluse Torsioni di punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassemia o con un preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 e 5.1).

Effetti di classe

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

Sintomi da sospensione osservati in seguito all'interruzione del trattamento

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto 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 ed in molti casi implicano sovradosaggi di altri farmaci concomitanti. Nella maggioranza dei casi i sintomi erano assenti o lievi. Casi fatali di sovradosaggio di escitalopram sono stati riportati raramente con il solo escitalopram; nella maggior parte dei casi si trattava di sovradosaggio con più farmaci concomitanti. Dosi di solo escitalopram comprese tra 400 e 800 mg sono state assunte senza causare la comparsa di sintomi gravi.

Sintomi

I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio con escitalopram sono quelli principalmente correlati al sistema nervoso centrale (da capogiri, tremore e agitazione a rari casi di sindrome serotoninergica, convulsioni e coma), al sistema gastrointestinale (nausea/vomito), al sistema cardiovascolare

(ipotensione, tachicardia, prolungamento dell'intervallo QT e aritmia) e alle condizioni del bilancio idroelettrolitico (ipokaliemia, iponatriemia).

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico. È necessario stabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree e assicurare un'adeguata ossigenazione e funzionalità respiratoria. Si deve prendere in considerazione la possibilità di effettuare una lavanda gastrica e l'utilizzo di carbone attivo. La lavanda gastrica deve essere effettuata non appena possibile dopo l'ingestione orale. Si raccomanda il monitoraggio cardiaco e dei segni vitali insieme alle consuete misure sintomatiche di supporto.

Si consiglia l'esecuzione di un monitoraggio elettrocardiografico (ECG) nel caso di sovradosaggio in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia/bradiaritmia, in pazienti che utilizzano medicinali 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 della ricaptazione della serotonina, codice ATC: N06AB10

Meccanismo d'azione

Escitalopram è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (5-HT) con un'elevata affinità per il sito di legame primario. Inoltre si lega ad un sito allosterico del trasportatore della serotonina, con un'affinità 1.000 volte inferiore.

Escitalopram non ha o ha una minima affinità per una serie di recettori, inclusi i recettori 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ e D₂, gli adrenorecettori α_1 -, α_2 -, β , i recettori istaminergici H₁, i colinergici muscarinici e i recettori per benzodiazepine e oppioidi. L'inibizione della ricaptazione di 5-HT rappresenta l'unico probabile meccanismo d'azione in grado di spiegare gli effetti farmacologici e clinici di escitalopram.

Effetti farmacodinamici

In uno studio 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).

Efficacia e sicurezza clinica

Episodi depressivi maggiori

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

Disturbo d'ansia sociale

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

Disturbo d'ansia generalizzato

Escitalopram alle dosi di 10 e 20 mg/die si è rivelato efficace in quattro su quattro studi controllati verso placebo.

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

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

Disturbo ossessivo-compulsivo

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

La prevenzione delle recidive è stata dimostrata per le dosi di 10 e 20 mg/die di escitalopram in pazienti che 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). Come per il composto racemico citalopram, la biodisponibilità assoluta attesa per escitalopram è di circa l'80%.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Escitalopram viene metabolizzato nel fegato in metaboliti demetilati e didemetilati, entrambi farmacologicamente attivi. In alternativa, l'azoto può essere ossidato per formare il metabolita N-ossido. Sia il farmaco di origine che i metaboliti sono in parte escreti come glucuronidi. In seguito alla somministrazione di dosi multiple, le concentrazioni medie dei metaboliti demetili e didemetili sono generalmente pari rispettivamente al 28-31% e <5% della concentrazione di escitalopram. La biotrasformazione di escitalopram nel metabolita demetilato è mediata principalmente dal CYP2C19. È possibile un contributo degli enzimi CYP3A4 e CYP2D6.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione ($t_{1/2\beta}$) dopo dosi multiple è di circa 30 ore e la clearance plasmatica orale (Cl_{oral}) di circa 0,6 L/min. I metaboliti principali hanno un'emivita significativamente più lunga. Si presume che escitalopram ed i suoi metaboliti principali vengano eliminati sia attraverso la via epatica (metabolica) sia attraverso quella renale, e la maggior parte della dose viene escreta in forma di metaboliti nelle urine.

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

Pazienti anziani (> 65 anni)

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

Funzionalità epatica ridotta

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

Funzionalità renale ridotta

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

Polimorfismo

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

I dati 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

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Silice colloidale anidra

Croscarmellosa sodica

Talco

Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa 6cP

Titanio diossido (E171)

Macrogol 6000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Blister in PVC/PVDC/alluminio: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister in PVC/PVDC/alluminio: Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/alluminio da 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sigillata Limited

Suite 23, Park Royal House

23 Park Royal Rd

London, NW10 7JH

Regno Unito

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

AIC n. 042966010 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 042966022 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco