

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Escitalopram TecniGen 10 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Escitalopram TecniGen 10 mg: Ogni compressa contiene 10 mg di escitalopram (come ossalato).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Escitalopram TecniGen 10 mg: le compresse sono ellittiche, di colore bianco, convesse, con un'incisione su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento degli episodi di depressione maggiore.
- Trattamento del disturbo da panico con o senza agorafobia.
- Trattamento del disturbo d'ansia sociale (fobia sociale).
- Trattamento del disturbo d'ansia generalizzato.
- Trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

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

##### Episodi di depressione maggiore

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

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

##### Disturbo da panico con o senza agorafobia

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

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

#### Disturbo d'ansia sociale

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

Il disturbo d'ansia sociale è una patologia a decorso cronico e per il consolidamento della risposta si raccomanda un trattamento di 12 settimane. 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 rispetto alla terapia cognitiva comportamentale non è stato valutato. La farmacoterapia è parte di una strategia terapeutica globale.

#### Disturbo d'ansia generalizzata

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

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

#### Disturbo ossessivo-compulsivo

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

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

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

#### *Pazienti anziani (>65 anni di età)*

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

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

#### *Bambini ed adolescenti (<18 anni di età)*

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

#### *Ridotta funzione renale*

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Si raccomanda cautela nei pazienti con funzione renale gravemente ridotta ( $CL_{CR}$  inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

#### *Ridotta funzione epatica*

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

### *Metabolizzatori lenti del CYP2C19*

I soggetti noti per essere metabolizzatori lenti del CYP2C19, devono assumere, nelle prime due settimane di trattamento, una dose iniziale giornaliera di 5 mg. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino a 10 mg al giorno (vedere paragrafo 5.2).

### *Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento*

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

## **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 monoamminossidasi (MAO-inibitori) è controindicato a causa del rischio di insorgenza di sindrome serotoninergica che si manifesta con agitazione, tremore, ipertermia ecc. (vedere paragrafo 4.5).

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

Escitalopram è controindicato nei pazienti con prolungamento dell'intervallo QT o sindrome congenita del QT lungo noti.

E' controindicata la somministrazione contemporanea di escitalopram e medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

### Uso in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni

Escitalopram non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti suicidi (tentativi di suicidio e ideazione suicida) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento oppositivo 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, in base a un bisogno clinico, si decide comunque di iniziare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato al fine di individuare la comparsa di sintomi suicidi. Inoltre, gli effetti sulla sicurezza a lungo termine in bambini ed adolescenti su crescita, maturazione, sviluppo cognitivo e comportamentale non sono disponibili.

### 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

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

### Mania

Gli SSRI devono essere usati con cautela in pazienti con un'anamnesi di mania/ipomania. Gli SSRI devono essere sospesi in pazienti che stanno per entrare in una fase maniacale.

### Diabete

Nei pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico (ipoglicemia o iperglicemia). Può essere necessario un aggiustamento della dose di insulina e/o di ipoglicemizzante orale.

### Suicidio/ideazione suicida o peggioramento del quadro clinico

La depressione è associata ad un maggior rischio di ideazione suicida, 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. E' esperienza clinica generale che il rischio di suicidio possa aumentare nelle prime fasi di miglioramento della malattia.

Anche altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritto escitalopram possono essere associate ad un maggior rischio di eventi suicidio-correlati. Inoltre, queste condizioni possono essere co-morbidità con 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.

E' noto che i pazienti con una storia precedente di eventi suicidio-correlati, o che manifestano un significativo grado di ideazione suicida prima dell'inizio del trattamento, sono soggetti a maggior rischio di ideazione suicida o di tentativi di suicidio, e devono quindi essere attentamente controllati durante il trattamento.

Una meta-analisi degli studi clinici con farmaci antidepressivi in confronto con il placebo in pazienti adulti affetti da disturbi psichiatrici ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicida nei pazienti di età inferiore a 25 anni trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. La terapia farmacologica deve essere associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti ed in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo modifiche della dose.

I pazienti (e le persone coinvolte nella cura del paziente) devono essere allertati sulla necessità di monitorare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamenti o pensieri suicidari o inusuali cambiamenti comportamentali, e devono 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 di irrequietezza spiacevole e stressante e da un bisogno di muoversi spesso accompagnata dalla incapacità di stare seduti o fermi in piedi. E' più probabile che questi sintomi compaiano entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano tali sintomi, un aumento della dose può essere dannoso.

### Iponatriemia

Iponatriemia, probabilmente dovuta ad inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH), è stata segnalata raramente con l'uso degli SSRI e generalmente si risolve con l'interruzione della terapia. E' necessaria cautela 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 riportati casi di anomalie nelle manifestazioni emorragiche cutanee, quali ecchimosi e porpora. Si consiglia cautela in pazienti che assumono SSRI, soprattutto se assunti in concomitanza con anticoagulanti orali, medicinali noti per la loro influenza sulla funzione piastrinica (per esempio, antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico e antinfiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipiridamolo) e anche nei pazienti con nota tendenza al sanguinamento.

### TEC (terapia elettroconvulsiva)

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

### Sindrome Serotoninergica

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

In rari casi è stata segnalata la sindrome serotonergica in pazienti che assumevano SSRI in concomitanza con medicinali serotonergici. Una combinazione di sintomi, come agitazione, tremore, mioclono e ipertermia, possono indicare lo sviluppo di questa condizione. Se ciò si dovesse verificare, il trattamento con SSRI e farmaci serotonergici deve essere interrotto immediatamente ed istituito un trattamento sintomatico.

#### Erba di San Giovanni

L'uso concomitante di SSRI e rimedi a base di erbe medicinali contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) può risultare in un'aumentata incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5).

#### Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento

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

Il rischio di comparsa di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più frequentemente segnalate sono 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. In genere questi sintomi sono di entità lieve o moderata, tuttavia, in alcuni pazienti, possono essere di entità grave.

Generalmente questi sintomi compaiono entro i primissimi giorni di interruzione del trattamento tuttavia sono stati segnalati 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, sebbene in alcuni soggetti possono essere più prolungati (2-3 mesi o più). Si consiglia quindi, quando si interrompe il trattamento, di ridurre gradualmente la dose di escitalopram nell'arco di diverse settimane o mesi, secondo le necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento", paragrafo 4.2).

#### Cardiopatía coronarica

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

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Escitalopram è risultato causare un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT. Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari, inclusa Torsione 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, 4.5, 4.8, 4.9 e 5.1).

Si consiglia cautela in pazienti affetti da significativa bradicardia; oppure in pazienti con recente infarto acuto del miocardio o con insufficienza cardiaca non compensata.

Squilibri elettrolitici come ipopotassemia e ipomagnesemia aumentano il rischio di aritmie maligne e devono essere corretti prima di iniziare il trattamento con escitalopram.

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

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

#### Glaucoma ad angolo chiuso

Gli SSRI, compreso escitalopram, possono avere un effetto sul diametro pupillare con conseguente midriasi. Questo effetto miotico potrebbe ridurre l'angolo dell'occhio con conseguente aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, specialmente in pazienti predisposti. Escitalopram deve quindi essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o anamnesi di glaucoma.

#### Disfunzione sessuale

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

### **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 state riportate 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).

La somministrazione concomitante di escitalopram con IMAO non selettivi irreversibili è controindicata. 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 combinazione 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 condotti studi di farmacocinetica e farmacodinamica sull'associazione tra escitalopram e altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Non può essere escluso un effetto additivo di escitalopram con tali medicinali. Di conseguenza la co-somministrazione di escitalopram con medicinali che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici di classe IA e III, antipsicotici (come derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), antidepressivi triciclici, alcuni agenti antimicrobici (come sparfloxacin, moxifloxacin, eritromicina IV, pentamidina, trattamenti antimalarici, in particolare alofantrina), alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina) è controindicata.

##### Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

##### *Medicinali serotoninergici*

La somministrazione concomitante con medicinali ad azione serotoninergica (ad es. 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 quando si cosomministrano altri medicinali che abbassano la soglia [ad es. antidepressivi (triciclici, SSRI), neurolettici (fenotiazina, 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 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 nel momento dell'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 l'alcol. Tuttavia, come con altri medicinali psicotropi, tale combinazione non è consigliabile.

#### *Medicinali che inducono ipokaliemia/ipomagnesemia*

Si richiede cautela per l'uso concomitante di medicinali che inducono ipokaliemia/ipomagnesemia in quanto 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. CYP3A4 e CYP2D6 possono anche contribuire al metabolismo sebbene in misura minore. Il metabolismo del metabolita maggiore S-DCT (escitalopram demetilato) sembra essere parzialmente catalizzato dal CYP2D6.

Occorre quindi usare cautela quando è utilizzato in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (ad esempio, omeprazolo, esomeprazolo, fluconazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) o cimetidina. Una riduzione della dose di escitalopram può essere necessaria sulla base del monitoraggio degli effetti collaterali durante il trattamento concomitante (vedere paragrafo 4.4).

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 aumento (circa il 70%) delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram. Si raccomanda cautela quando escitalopram viene somministrato in associazione a cimetidina. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose.

#### 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

Sono disponibili solo dati clinici limitati relativi all'esposizione ad escitalopram in gravidanza.

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

Dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di SSRI in gravidanza, specie nell'ultima parte della gestazione, possa 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.

##### Allattamento

E' atteso 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 la performance psicomotoria, i medicinali psicoattivi possono compromettere la capacità di giudizio e di azione. I pazienti devono essere avvisati del potenziale rischio che possa essere 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, 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 ( $\leq 1/10.000$ ), o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione organo-sistemica	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazione anafilattica
Patologie endocrine	Non nota	Secrezione inappropriata di ADH
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito, aumento dell'appetito, aumento del peso corporeo
	Non comune	Diminuzione di peso corporeo
	Non nota	Iponatriemia, anoressia <sup>1</sup>
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia, irrequietezza, sogni anomali, riduzione della libido Donne: anorgasmia
	Non comune	Bruxismo, agitazione, nervosismo, attacco di panico, stato confusionale
	Raro	Aggressività, depersonalizzazione, allucinazioni
	Non nota	Mania, ideazione suicida, comportamento suicida <sup>2</sup>
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Insomnia, 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 <sup>1</sup>
Patologie dell'occhio	Non comune	Midriasi, disturbi della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia
	Raro	Bradicardia
	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT sull'ECG, Aritmia ventricolare, comprese torsioni di punta
Patologie vascolari	Non nota	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Sinusite, sbadigli
	Non comune	Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Diarrea, stipsi, vomito, secchezza delle fauci
	Non comune	Emorragia gastrointestinale (inclusa emorragia rettale)
Patologie epatobiliari	Non nota	Epatite, anomalie negli esami di funzionalità epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Aumento della sudorazione
	Non comune	Orticaria, alopecia, eruzione cutanea, prurito
	Non nota	Ecchimosi, angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Non nota	Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Uomini: disturbi dell'eiaculazione, impotenza
	Non comune	Donne: metrorragia, menorragia
	Non nota	Galattorrea maschile: priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, ipertensione
	Non comune	Edema

<sup>1</sup>Questi eventi sono stati riportati per la classe terapeutica degli SSRI.

<sup>2</sup>Casi di ideazione suicida e comportamento suicida sono stati riportati durante la terapia con escitalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipokalemia 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 frequentemente riportate sono: capogiri, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (comprese insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente questi eventi sono di intensità da lieve a moderata ed autolimitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono assumere connotazioni serie e/o avere una 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **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 medicinali concomitanti. Dosi del solo escitalopram tra 400 e 800 mg sono state assunte senza causare la comparsa di sintomi di grave entità.

#### 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. E' 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antidepressivi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina  
Codice ATC: N 06 AB 10

#### 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<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>, gli adrenorecettori  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ , i recettori istaminergici H<sub>1</sub>, 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 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 (dose-finding) 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 con una durata dell'osservazione 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 sono farmacologicamente attivi. In alternativa, l'azoto può essere ossidato per formare il metabolita N-ossido.

Sia il farmaco originario 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. E' 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 ( $Cl_{orale}$ ) 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 come metaboliti nelle urine.

#### *Linearità*

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).

#### *Funzione epatica ridotta*

Nei pazienti con compromissione 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 funzione epatica (vedere paragrafo 4.2).

#### *Funzione renale ridotta*

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

#### *Polimorfismo*

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non è stato effettuato un programma completo convenzionale di studi preclinici con escitalopram, 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 per escitalopram.

In studi tossicologici comparativi nei ratti, escitalopram e citalopram hanno causato tossicità cardiaca, inclusa insufficienza cardiaca congestizia, dopo alcune settimane di trattamento utilizzando dosaggi che hanno causato tossicità generale. La cardiotoxicità sembrava essere 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 3-4 volte più alta dell'esposizione raggiunta durante l'uso clinico. Riguardo citalopram, i valori di AUC dell'S-enantiomero erano 6-7 volte superiori rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico. I risultati sono probabilmente correlati ad una influenza esagerata sulle amine biogene, ovvero 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. I risultati 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 sullo sviluppo nei ratti sono stati osservati effetti embriotossici (ridotto peso fetale e ritardo reversibile dell'ossificazione) 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  
Croscarmellosa sodica  
Silice colloidale anidra  
Talco  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Ipromellosa  
Macrogol  
Titanio diossido (E171)  
(Opadry bianca OY-S-28849)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Escitalopram TecniGen 10 mg compresse rivestite con film è confezionato in blister in PVC/PE/PVdC/PE/PVC+Alluminio in confezioni da 28 compresse.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TECNIGEN S.r.l.  
Via Galileo Galilei, 40  
20092 Cinisello Balsamo (MI)

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

043497015 - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/PE/PVC+AL

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

Data della prima autorizzazione: 02/03/2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Escitalopram TecniGen 20 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Escitalopram TecniGen 20 mg: Ogni compressa contiene 20 mg di escitalopram (come ossalato).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Escitalopram TecniGen 20 mg: le compresse sono oblunghe, di colore bianco, convesse, con un'incisione su un lato e un "+" in rilievo sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento degli episodi di depressione maggiore.
- Trattamento del disturbo da panico con o senza agorafobia.
- Trattamento del disturbo d'ansia sociale (fobia sociale).
- Trattamento del disturbo d'ansia generalizzato.
- Trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

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

##### Episodi di depressione maggiore

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

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

##### Disturbo da panico con o senza agorafobia

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



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

#### Disturbo d'ansia sociale

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

Il disturbo d'ansia sociale è una patologia a decorso cronico e per il consolidamento della risposta si raccomanda un trattamento di 12 settimane. 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 rispetto alla terapia cognitiva comportamentale non è stato valutato. La farmacoterapia è parte di una strategia terapeutica globale.

#### Disturbo d'ansia generalizzata

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

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

#### Disturbo ossessivo-compulsivo

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

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

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

#### *Pazienti anziani (>65 anni di età)*

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

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

#### *Bambini ed adolescenti (<18 anni di età)*

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

#### *Ridotta funzione renale*

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Si raccomanda cautela nei pazienti con funzione renale gravemente ridotta ( $CL_{CR}$  inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

#### *Ridotta funzione epatica*

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

#### *Metabolizzatori lenti del CYP2C19*

I soggetti noti per essere metabolizzatori lenti del CYP2C19, devono assumere, nelle prime due settimane di trattamento, una dose iniziale giornaliera di 5 mg. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino a 10 mg al giorno (vedere paragrafo 5.2).

#### *Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento*

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

### **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 monoamminossidasi (MAO-inibitori) è controindicato a causa del rischio di insorgenza di sindrome serotoninergica che si manifesta con agitazione, tremore, ipertermia ecc. (vedere paragrafo 4.5).

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

Escitalopram è controindicato nei pazienti con prolungamento dell'intervallo QT o sindrome congenita del QT lungo noti.

E' controindicata la somministrazione contemporanea di escitalopram e medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

#### Uso in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni

Escitalopram non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti suicidi (tentativi di suicidio e ideazione suicida) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento oppositivo 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, in base a un bisogno clinico, si decide comunque di iniziare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato al fine di individuare la comparsa di sintomi suicidi. Inoltre, gli effetti sulla sicurezza a lungo termine in bambini ed adolescenti su crescita, maturazione, sviluppo cognitivo e comportamentale non sono disponibili.

#### 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

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

#### Mania

Gli SSRI devono essere usati con cautela in pazienti con un'anamnesi di mania/ipomania. Gli SSRI devono essere sospesi in pazienti che stanno per entrare in una fase maniacale.

#### Diabete

Nei pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico (ipoglicemia o iperglicemia). Può essere necessario un aggiustamento della dose di insulina e/o di ipoglicemizzante orale.

#### Suicidio/ideazione suicida o peggioramento del quadro clinico

La depressione è associata ad un maggior rischio di ideazione suicida, 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. E' esperienza clinica generale che il rischio di suicidio possa aumentare nelle prime fasi di miglioramento della malattia.

Anche altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritto escitalopram possono essere associate ad un maggior rischio di eventi suicidio-correlati. Inoltre, queste condizioni possono essere co-morbidità con 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.

E' noto che i pazienti con una storia precedente di eventi suicidio-correlati, o che manifestano un significativo grado di ideazione suicida prima dell'inizio del trattamento, sono soggetti a maggior rischio di ideazione suicida o di tentativi di suicidio, e devono quindi essere attentamente controllati durante il trattamento.

Una meta-analisi degli studi clinici con farmaci antidepressivi in confronto con il placebo in pazienti adulti affetti da disturbi psichiatrici ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicida nei pazienti di età inferiore a 25 anni trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. La terapia farmacologica deve essere associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti ed in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo modifiche della dose.

I pazienti (e le persone coinvolte nella cura del paziente) devono essere allertati sulla necessità di monitorare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamenti o pensieri suicidari o inusuali cambiamenti comportamentali, e devono 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 di irrequietezza spiacevole e stressante e da un bisogno di muoversi spesso accompagnata dalla incapacità di stare seduti o fermi in piedi. E' più probabile che questi sintomi compaiano entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano tali sintomi, un aumento della dose può essere dannoso.

#### Iponatriemia

Iponatriemia, probabilmente dovuta ad inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH), è stata segnalata raramente con l'uso degli SSRI e generalmente si risolve con l'interruzione della terapia. E' necessaria cautela 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 riportati casi di anomalie nelle manifestazioni emorragiche cutanee, quali ecchimosi e porpora. Si consiglia cautela in pazienti che assumono SSRI, soprattutto se assunti in concomitanza con anticoagulanti orali, medicinali noti per la loro influenza sulla funzione piastrinica (per esempio, antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico e antinfiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipyridamolo) e anche nei pazienti con nota tendenza al sanguinamento.

#### TEC (terapia elettroconvulsiva)

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

#### Sindrome Serotoninergica

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

In rari casi è stata segnalata 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. Se ciò si dovesse verificare, il trattamento con SSRI e farmaci serotoninergici deve essere interrotto immediatamente ed istituito un trattamento sintomatico.

#### Erba di San Giovanni

L'uso concomitante di SSRI e rimedi a base di erbe medicinali contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) può risultare in un'aumentata incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5).

#### Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento

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

Il rischio di comparsa di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più frequentemente segnalate sono 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. In genere questi sintomi sono di entità lieve o moderata, tuttavia, in alcuni pazienti, possono essere di entità grave.

Generalmente questi sintomi compaiono entro i primissimi giorni di interruzione del trattamento tuttavia sono stati segnalati 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, sebbene in alcuni soggetti possono essere più prolungati (2-3 mesi o più). Si consiglia quindi, quando si interrompe il trattamento, di ridurre gradualmente la dose di escitalopram nell'arco di diverse settimane o mesi, secondo le necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento", paragrafo 4.2).

#### Cardiopatía coronarica

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

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Escitalopram è risultato causare un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT. Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari, inclusa Torsione 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, 4.5, 4.8, 4.9 e 5.1).

Si consiglia cautela in pazienti affetti da significativa bradicardia; oppure in pazienti con recente infarto acuto del miocardio o con insufficienza cardiaca non compensata.

Squilibri elettrolitici come ipopotassemia e ipomagnesemia aumentano il rischio di aritmie maligne e devono essere corretti prima di iniziare il trattamento con escitalopram.

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

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

#### Glaucoma ad angolo chiuso

Gli SSRI, compreso escitalopram, possono avere un effetto sul diametro pupillare con conseguente midriasi. Questo effetto miatrico potrebbe ridurre l'angolo dell'occhio con conseguente aumento della pressione

intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, specialmente in pazienti predisposti. Escitalopram deve quindi essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o anamnesi di glaucoma.

#### Disfunzione sessuale

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

### **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 state riportate 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).

La somministrazione concomitante di escitalopram con IMAO non selettivi irreversibili è controindicata. 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 combinazione 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 condotti studi di farmacocinetica e farmacodinamica sull'associazione tra escitalopram e altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Non può essere escluso un effetto additivo di escitalopram con tali medicinali. Di conseguenza la co-somministrazione di escitalopram con medicinali che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici di classe IA e III, antipsicotici (come derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), antidepressivi triciclici, alcuni agenti antimicrobici (come sparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina, trattamenti antimalarici, in particolare alofantrina), alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina) è controindicata.

##### Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

##### *Medicinali serotoninergici*

La somministrazione concomitante con medicinali ad azione serotoninergica (ad es. 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 quando si cosomministrano altri medicinali che abbassano la soglia [ad es. antidepressivi (triciclici, SSRI), neurolettici (fenotiazina, 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 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 nel momento dell'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 l'alcol. Tuttavia, come con altri medicinali psicotropi, tale combinazione non è consigliabile.

### *Medicinali che inducono ipokaliemia/ipomagnesemia*

Si richiede cautela per l'uso concomitante di medicinali che inducono ipokaliemia/ipomagnesemia in quanto 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, CYP3A4 e CYP2D6 possono anche contribuire al metabolismo sebbene in misura minore. Il metabolismo del metabolita maggiore S-DCT (escitalopram demetilato) sembra essere parzialmente catalizzato dal CYP2D6.

Occorre quindi usare cautela quando è utilizzato in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (ad esempio, omeprazolo, esomeprazolo, fluconazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) o cimetidina. Una riduzione della dose di escitalopram può essere necessaria sulla base del monitoraggio degli effetti collaterali durante il trattamento concomitante (vedere paragrafo 4.4).

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 aumento (circa il 70%) delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram. Si raccomanda cautela quando escitalopram viene somministrato in associazione a cimetidina. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose.

### 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

Sono disponibili solo dati clinici limitati relativi all'esposizione ad escitalopram in gravidanza.

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

Dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di SSRI in gravidanza, specie nell'ultima parte della gestazione, possa 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.

##### Allattamento

E' atteso 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 la performance psicomotoria, i medicinali psicoattivi possono compromettere la capacità di giudizio e di azione. I pazienti devono essere avvisati del potenziale rischio che possa essere 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, 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 ( $\leq 1/10.000$ ), o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione organo-sistemica	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazione anafilattica
Patologie endocrine	Non nota	Secrezione inappropriata di ADH
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito, aumento dell'appetito, aumento del peso corporeo
	Non comune	Diminuzione di peso corporeo
	Non nota	Iponatriemia, anoressia <sup>1</sup>
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia, irrequietezza, sogni anomali, riduzione della libido Donne: anorgasmia
	Non comune	Bruxismo, agitazione, nervosismo, attacco di panico, stato confusionale
	Raro	Aggressività, depersonalizzazione, allucinazioni
	Non nota	Mania, ideazione suicida, comportamento suicida <sup>2</sup>
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/acetisid <sup>1</sup>
Patologie dell'occhio	Non comune	Midriasi, disturbi della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia
	Raro	Bradicardia
	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT sull'ECG, Aritmia ventricolare, comprese torsioni di punta
Patologie vascolari	Non nota	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Sinusite, sbadigli
	Non comune	Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Diarrea, stipsi, vomito, secchezza delle fauci
	Non comune	Emorragia gastrointestinale (inclusa emorragia rettale)
	Diarrea Nausea	Vomito Disturbi addominali
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, eruzione cutanea, prurito
	Non nota	Ecchimosi, angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del	Comune	Artralgia, mialgia



tessuto connettivo		
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 maschile: priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, ipertensione
	Non comune	Edema

<sup>1</sup>Questi eventi sono stati riportati per la classe terapeutica degli SSRI.

<sup>2</sup>Casi di ideazione suicida e comportamento suicida sono stati riportati durante la terapia con escitalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipokalemia 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 frequentemente riportate sono: capogiri, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (comprese insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente questi eventi sono di intensità da lieve a moderata ed autolimitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono assumere connotazioni serie e/o avere una 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **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 medicinali concomitanti. Dosi del solo escitalopram tra 400 e 800 mg sono state assunte senza causare la comparsa di sintomi di grave entità.

#### 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. E' 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antidepressivi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina  
Codice ATC: N 06 AB 10

#### 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<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>, gli adrenorecettori  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ , i recettori istaminergici H<sub>1</sub>, 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 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 (dose-finding) 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 e 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 con una durata dell'osservazione 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 sono farmacologicamente attivi. In alternativa, l'azoto può essere ossidato per formare il metabolita N-ossido. Sia il farmaco originario 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. E' 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 ( $Cl_{orale}$ ) 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 escretata come metaboliti nelle urine.

#### *Linearità*

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).

### *Funzione epatica ridotta*

Nei pazienti con compromissione 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 funzione epatica (vedere paragrafo 4.2).

### *Funzione renale ridotta*

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

### *Polimorfismo*

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non è stato effettuato un programma completo convenzionale di studi preclinici con escitalopram, 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 per escitalopram.

In studi tossicologici comparativi nei ratti, escitalopram e citalopram hanno causato tossicità cardiaca, inclusa insufficienza cardiaca congestizia, dopo alcune settimane di trattamento utilizzando dosaggi che hanno causato tossicità generale. La cardiotoxicità sembrava essere 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 3-4 volte più alta dell'esposizione raggiunta durante l'uso clinico. Riguardo citalopram, i valori di AUC dell'S-enantiomero erano 6-7 volte superiori rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico. I risultati sono probabilmente correlati ad una influenza esagerata sulle amine biogene, ovvero 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. I risultati 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 sullo sviluppo nei ratti sono stati osservati effetti embriotossici (ridotto peso fetale e ritardo reversibile dell'ossificazione) 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  
Croscarmellosa sodica  
Silice colloidale anidra  
Talco  
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa  
Macrogol  
Titanio diossido (E171)  
(Opadry bianca OY-S-28849)

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

3 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Escitalopram TecniGen 20 mg compresse rivestite con film è confezionato in blister in PVC/PE/PVdC/PE/PVC+Alluminio in confezioni da 28 compresse.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TECNIGEN S.r.l.  
Via Galileo Galilei, 40  
20092 Cinisello Balsamo (MI)

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

043497027 - "20 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/PE/PVC+AL

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

Data della prima autorizzazione: 02/03/2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**