

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amasci 10 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti: contiene lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, biconvessa, rotonda, di colore da bianco a biancastro, recante "ML 60" impresso su un lato, linea di incisione sul lato opposto e intagli su entrambi i lati della linea di incisione (dimensione approssimativa 7,14 mm).

Le compresse da 10 mg possono essere divise in due metà uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

##### Episodi depressivi maggiori:

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

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

### Disturbo d'attacco di panico con o senza agorafobia:

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

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

### Disturbo d'ansia sociale

Il dosaggio abituale è di 10 mg una volta al giorno. In genere sono necessarie 2–4 settimane per ottenere un'attenuazione dei sintomi. Successivamente è possibile ridurre la dose a 5 mg o aumentarla fino a un massimo di 20 mg al giorno, in base alla risposta individuale del paziente.

Il disturbo d'ansia sociale è una patologia con un decorso cronico ed è pertanto raccomandato un trattamento per 12 settimane, al fine di consolidare la risposta. Il trattamento a lungo termine dei pazienti che hanno risposto al trattamento è stato studiato per 6 mesi e può essere considerato su base individuale per prevenire il manifestarsi di una recidiva. I benefici terapeutici devono essere rivalutati a intervalli regolari.

Il disturbo d'ansia sociale è una terminologia diagnostica ben definita per un disturbo specifico, che non deve essere confuso con l'eccessiva timidezza. La terapia farmacologica è indicata solo se il disturbo interferisce in modo significativo con le attività professionali e sociali.

L'impiego di questo trattamento rispetto alla terapia cognitivo comportamentale non è stato valutato. La farmacoterapia è parte di una strategia terapeutica globale.

### Disturbo da ansia generalizzato

Il dosaggio abituale è di 10 mg una volta al giorno. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 20 mg al giorno.

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

### Disturbo ossessivo compulsivo

Il dosaggio iniziale è di 10 mg una volta al giorno. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 20 mg al giorno.

Il disturbo ossessivo compulsivo è una patologia cronica, per cui i pazienti devono essere trattati per un tempo sufficiente a garantire la scomparsa dei sintomi.

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

### Pazienti anziani (> 65 anni)

Il dosaggio iniziale è 5 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata a 10 mg al giorno sulla base della risposta individuale del paziente (vedere paragrafo 5.2).

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

### Popolazione pediatrica

Amasci non deve essere usato per il trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 4.4).

### Ridotta funzionalità renale

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione renale di entità lieve o moderata. Si raccomanda cautela in pazienti con grave riduzione della funzione renale ( $CL_{CR}$  minore di 30 ml/min.) (vedere il paragrafo 5.2).

### Ridotta funzionalità epatica

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

### Metabolizzatori lenti del CYP2C19

Per i pazienti noti per essere metabolizzatori lenti nei confronti del CYP2C19, è raccomandata una dose iniziale di 5 mg al giorno per le prime due settimane di trattamento. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata a 10 mg al giorno (vedere paragrafo 5.2).

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

Deve essere evitata l'interruzione improvvisa del trattamento. 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 comparissero sintomi insopportabili dopo la riduzione della dose o durante la sospensione del trattamento, considerare la possibilità di ripristinare la dose precedentemente prescritta. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose, ma in modo più graduale.

### Modo di somministrazione

Amasci viene somministrato in un'unica dose giornaliera e può essere assunto con o senza cibo.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

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

Escitalopram è controindicato in pazienti affetti da prolungamento dell'intervallo QT noto o da sindrome congenita del QT lungo.

Escitalopram è controindicato in co-somministrazione con medicinali noti per causare un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Le seguenti avvertenze speciali e precauzioni sono applicabili all'intera classe terapeutica degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina SSRI (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

##### Popolazione pediatrica

Escitalopram non deve essere usato per il trattamento della popolazione pediatrica. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza in studi clinici effettuati nella popolazione pediatrica trattata con antidepressivi rispetto a quella trattata con placebo. Qualora, in base alle esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per constatare l'eventuale comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, non sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica, per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

##### Ansia paradossa

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

##### Convulsioni

Escitalopram deve essere sospeso se il paziente manifesta per la prima volta convulsioni oppure in caso di un aumento della frequenza delle crisi convulsive (in pazienti con precedente diagnosi di epilessia). Gli SSRI devono essere evitati in 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 anamnesi positiva per 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 rendersi necessario aggiustare il dosaggio di insulina e/o di ipoglicemizzante orale.

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

La depressione è associata a un aumento del rischio di ideazione suicidaria, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a quando non si sviluppa una remissione significativa. Poiché è possibile che il miglioramento non avvenga durante le prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere attentamente monitorati fino a quando non si verifichi tale miglioramento. Nell'esperienza clinica generale, il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi di recupero dalla patologia.

Anche altre condizioni psichiatriche, per le quali viene prescritto Amasci possono essere associate a un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste condizioni possono essere in comorbidity con il disturbo depressivo maggiore. Le stesse precauzioni osservate durante il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore, devono essere quindi osservate anche durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

È noto che i pazienti con un'anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio, o che manifestano un significativo grado di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, siano soggetti a un maggior rischio di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio e devono pertanto essere attentamente monitorati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi e controllati con placebo in pazienti adulti affetti da disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei pazienti di età inferiore a 25 anni, trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. La terapia farmacologica deve essere associata a un'attenta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento e dopo modificazioni della dose.

I pazienti (e le persone che si occupano di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamento o pensiero suicidario o cambiamento comportamentale insolito e di rivolgersi immediatamente al medico se compaiono questi sintomi.

#### Acatisia/irrequietezza psicomotoria

L'uso di SSRI/SNRI è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione soggettiva spiacevole e stressante di irrequietezza e dalla necessità di muoversi spesso, accompagnata dall'incapacità di stare seduti o fermi in piedi. Questo disturbo si manifesta con maggiore probabilità nelle prime settimane di trattamento. In pazienti che sviluppano tali sintomi, un aumento della dose può essere dannoso.

#### Iponatriemia

Con l'uso degli SSRI, sono stati segnalati rari casi di iponatriemia, probabilmente dovuta a una secrezione anomala dell'ormone antidiuretico (SIADH), che generalmente si risolvono con l'interruzione della terapia. È necessaria cautela nei pazienti a rischio, quali anziani o pazienti con cirrosi, oppure se tali medicinali sono usati in associazione ad altri che possono causare iponatriemia.

#### Emorragia

Durante il trattamento con SSRI sono state riferite manifestazioni emorragiche cutanee anomale, quali ecchimosi e porpora. Si consiglia particolare cautela in pazienti che assumono SSRI soprattutto in concomitanza con anticoagulanti orali, con medicinali noti per il loro influsso sulla funzione piastrinica (ad esempio, antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico e antinfiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipiridamolo), oltre che in pazienti con tendenze note al sanguinamento.

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postpartum (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

#### ECT (terapia elettroconvulsiva)

L'esperienza clinica della somministrazione concomitante di SSRI ed ECT è limitata, pertanto si consiglia cautela.

### Sindrome serotoninergica

La somministrazione concomitante di buprenorfina o buprenorfina/naloxone e di altri agenti serotoninergici, come gli inibitori delle monoaminossidasi (anti MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici può provocare la sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

I sintomi della sindrome serotoninergica comprendono alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

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

In rari casi è stata 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. In questo caso, il trattamento con SSRI e i medicinali serotoninergici deve essere immediatamente interrotto ed istituito un trattamento sintomatico.

### Erba di San Giovanni

L'uso concomitante di SSRI e di rimedi a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) può causare un aumento dell'incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Il rischio di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata e la dose della terapia, oltre alla velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente segnalate sono capogiri, disturbi sensoriali (comprese parestesia e sensazioni di scosse elettriche), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. In genere, questi sintomi sono di entità lieve o moderata, benché in alcuni pazienti possano essere di entità grave.

Questi sintomi compaiono solitamente nei primissimi giorni di interruzione del trattamento; tuttavia, sono stati segnalati molto raramente in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose.

In genere questi sintomi sono autolimitanti e di solito si risolvono spontaneamente entro due settimane, sebbene in alcuni soggetti possano essere più prolungati (2–3 mesi o più). Quando

si interrompe il trattamento con escitalopram, si consiglia, pertanto, di ridurne gradualmente la dose nell'arco di diverse settimane o mesi, secondo le necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento", paragrafo 4.2).

#### 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.

#### Cardiopatía coronarica

A causa della limitata esperienza clinica si consiglia 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-vendita sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari, inclusa la Torsione di Punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassiemia o con un prolungamento dell'intervallo QT preesistente o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 e 5.1).

Si consiglia cautela in pazienti affetti da bradicardia significativa, o in pazienti con recente infarto miocardico acuto o con insufficienza cardiaca non compensata.

Squilibri elettrolitici come ipopotassiemia e ipomagnesiemia 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 esame all'ECG prima di iniziare il trattamento.

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

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di, intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### Glaucoma ad angolo chiuso

Gli SSRI, compreso escitalopram possono avere un effetto sulla dimensione pupillare con conseguente midriasi. L'effetto midriatico può provocare un restringimento dell'angolo oculare con conseguente aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, soprattutto in pazienti predisposti. Escitalopram deve essere pertanto usato con cautela in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o con anamnesi positiva per glaucoma.

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

#### **Interazioni farmacodinamiche**

##### Associazioni controindicate:

*IMAO non selettivi irreversibili*

Casi di reazioni gravi sono stati segnalati in pazienti trattati con SSRI in associazione a inibitori non selettivi, irreversibili delle monoamminoossidasi (IMAO) e in pazienti che avevano da poco interrotto il trattamento con un SSRI e avevano iniziato quello con tali IMAO (vedere paragrafo 4.3). In alcuni casi il paziente ha sviluppato una sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.8).

È controindicata la cosomministrazione di escitalopram con IMAO non selettivi irreversibili. Il trattamento con escitalopram può essere iniziato 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO irreversibile. Prima di iniziare una terapia con IMAO non selettivi irreversibili, devono trascorrere almeno 7 giorni dall'interruzione del trattamento con escitalopram.

#### *Inibitore delle MAO-A selettivo reversibile (moclobemide)*

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

#### *Inibitore delle MAO non selettivo reversibile (linezolid)*

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

#### *Inibitore delle MAO-B selettivo irreversibile (selegilina)*

In associazione a selegilina (inibitore MAO-B irreversibile) è richiesta cautela a causa del rischio di sviluppo di sindrome serotoninergica. Dosi di selegilina fino a 10 mg al giorno sono state co-somministrate in totale sicurezza con il composto racemico 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 è da escludersi un effetto additivo di escitalopram con tali medicinali. Di conseguenza è controindicata la cosomministrazione di escitalopram con medicinali che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici di classe IA e III, antipsicotici (ad esempio, derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), antidepressivi triciclici, alcuni agenti antimicrobici (ad esempio, sparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina, trattamenti antimalarici, in particolare alofantrina), alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina).

#### Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

##### *Medicinali serotoninergici*

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

Buprenorfina o buprenorfina/naloxone devono essere usati con cautela se somministrati insieme a:

- medicinali serotoninergici, come gli inibitori delle monoaminoossidasi (anti MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici in quanto aumenta il rischio di sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).

#### *Medicinali che abbassano la soglia convulsiva*

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

#### *Litio, triptofano*

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

#### *Erba di San Giovanni*

L'uso concomitante di SSRI e di rimedi a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) può causare un aumento dell'incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

#### *Emorragia*

Quando escitalopram è somministrato con anticoagulanti orali, si possono verificare alterazioni degli effetti anticoagulanti. I pazienti in terapia con anticoagulanti orali devono essere attentamente monitorati relativamente ai parametri della coagulazione, all'inizio o dopo l'interruzione del trattamento con escitalopram (vedere paragrafo 4.4). L'uso concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) può aumentare la tendenza a sanguinare (vedere paragrafo 4.4.).

#### *Alcol*

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

#### *Medicinali che inducono ipopotassiemia/ipomagnesiemia*

Si raccomanda cautela in caso di uso concomitante di medicinali che inducono ipopotassiemia/ipomagnesiemia, poiché tali condizioni aumentano il rischio di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

### **Interazioni farmacocinetiche**

#### Effetti di altri medicinali sul profilo farmacocinetico di escitalopram

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

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

La co-somministrazione di escitalopram con una dose di cimetidina da 400 mg due volte al giorno (inibitore enzimatico generale di moderata potenza), provoca un incremento moderato delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram (approssimativamente il 70%). Si raccomanda cautela quando si somministra escitalopram in combinazione con cimetidina. Possono rendersi necessari aggiustamenti della dose.

Si raccomanda pertanto cautela nell'utilizzarlo 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 di effetti indesiderati durante il trattamento concomitante (vedere paragrafo 4.4).

#### Effetti di escitalopram sulla farmacocinetica di altri medicinali

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

La co-somministrazione con desipramina o metoprololo ha portato in entrambi i casi a un aumento di due volte i livelli plasmatici di questi due substrati CYP2D6.

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Per escitalopram i dati clinici sull'esposizione in gravidanza sono in numero limitato.

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

I neonati di madri che hanno continuato l'assunzione di escitalopram fino alle ultime fasi della gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre, devono essere tenuti sotto osservazione. Deve essere evitata l'interruzione repentina del trattamento durante la gravidanza.

I seguenti sintomi possono comparire nel neonato dopo l'uso di SSRI/SNRI da parte della madre negli ultimi periodi della gravidanza: difficoltà respiratoria, cianosi, apnea, convulsioni, instabilità della temperatura corporea, difficoltà di nutrizione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto continuo, sonnolenza e difficoltà nel dormire. Tali sintomi possono essere interpretati sia come effetti serotoninergici sia come sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicanze iniziano immediatamente o subito dopo il parto (entro 24 ore).

Dati epidemiologici hanno indicato che l'assunzione di SSRI in gravidanza, soprattutto nella fase avanzata della gestazione, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (*persistent pulmonary hypertension in neonates* - PPHN). Il rischio è stato riscontrato in circa 5 casi su 1.000 gravidanze. Nella popolazione generale, l'incidenza è di 1 - 2 casi di PPHN ogni 1.000 gravidanze.

I dati osservazionali individuano un rischio aumentato (inferiore a 2 volte) di emorragia postpartum in seguito a esposizione a SSRI/SNRI nel mese precedente il parto (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### Allattamento

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

### Fertilità

I dati sugli animali hanno dimostrato che citalopram può influire sulla qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo, sono stati segnalati casi di pazienti trattati con SSRI che hanno evidenziato che l'effetto sulla qualità dello sperma è reversibile. Finora non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità nell'uomo.

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

Benché escitalopram abbia dimostrato di non alterare le funzioni intellettive o psicomotorie, i medicinali psicoattivi possono influenzare la capacità di giudizio o d'azione. I pazienti devono essere avvertiti del rischio potenziale che la loro capacità di guidare veicoli o di usare macchinari possa essere alterata.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse si manifestano più frequentemente durante la prima o seconda settimana di trattamento e solitamente l'intensità e frequenza diminuiscono con la continuazione del trattamento.

### Elenco delle reazioni avverse in forma tabulare

Le reazioni avverse note per gli SSRI e segnalate anche per escitalopram, sia in studi controllati con placebo, sia come segnalazioni spontanee post-marketing, sono di seguito elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza.

Le frequenze riportate sono quelle osservate in studi clinici e non sono corrette con il placebo. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazione anafilattica
Patologie endocrine	Non nota	Secrezione anomala di ADH
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Riduzione dell'appetito, aumento dell'appetito, aumento ponderale
	Non comune	Calo ponderale
	Non nota	Iponatriemia, anoressia <sup>2</sup>
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia, irrequietezza, sogni inconsueti, riduzione della libido
		Donne: anorgasmia
	Non comune	Bruxismo, agitazione, nervosismo, attacchi di panico, stato confusionale
Raro	Aggressività, depersonalizzazione,	

		allucinazioni
	Non nota	Mania, ideazione suicidaria, comportamento suicidario <sup>1</sup>

Patologie del sistema nervoso	Comune	Insonnia, sonnolenza, capogiri, parestesia, tremore
	Non comune	Alterazioni del gusto, disturbi del sonno, sincope
	Molto comune	Cefalea
	Raro	Sindrome serotoninergica
	Non nota	Discinesia, disturbi del movimento, convulsioni, irrequietezza psicomotoria/acatisia <sup>2</sup>
Patologie dell'occhio	Non comune	Midriasi, disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia
	Raro	Bradycardia
	Non nota	Prolungamento del QT all'elettrocardiogramma, aritmia ventricolare, inclusa Torsione di Punta
Patologie vascolari	Non nota	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Sinusite, sbadiglio
	Non comune	Epistassi
	Molto comune	Nausea
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, stipsi, vomito, secchezza delle fauci
	Non comune	Emorragie gastrointestinali (comprese emorragie rettali)
	Non nota	Epatite, alterazioni dei test di funzionalità epatica
Patologie epatobiliari	Non nota	Epatite, alterazioni dei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Aumento della sudorazione
	Non comune	Orticaria, alopecia, eruzione cutanea, prurito
	Non nota	Ecchimosi, angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Non nota	Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Uomini: disturbi di eiaculazione, impotenza
	Non comune	Donne: metrorragia, menorragia
	Non nota	Galattorrea Uomini: priapismo Emorragia postpartum *
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, ipertensione
	Non comune	Edema

<sup>1</sup> Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati osservati durante la terapia con escitalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

<sup>2</sup> Questi eventi sono stati segnalati per la categoria farmacoterapeutica degli SSRI.

\* L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### Prolungamento dell'intervallo QT

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

#### Effetti di classe

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti di età pari o superiore a 50 anni, mostrano un aumento del rischio di fratture ossee in quelli trattati con SSRI e TCA. Il meccanismo responsabile di tale rischio non è noto.

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

L'interruzione del trattamento con SSRI/SNRI (soprattutto se repentina) determina comunemente sintomi da sospensione. Le reazioni più frequentemente segnalate sono capogiri, disturbi sensoriali (comprese parestesia e sensazioni di scosse elettriche), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. In genere, questi eventi sono di entità lieve o moderata e autolimitanti; tuttavia, in alcuni pazienti, possono essere di entità grave e/o avere una durata prolungata. Quando il trattamento con escitalopram non è più necessario, si consiglia pertanto di sospenderlo riducendo progressivamente la dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

#### Tossicità

I dati clinici sul sovradosaggio da escitalopram sono limitati e in molti casi sono associati a sovradosaggi di altri farmaci concomitanti. Nella maggior parte dei casi i sintomi erano assenti o lievi. Casi letali di sovradosaggio da escitalopram sono stati raramente segnalati con il solo escitalopram; nella maggior parte degli eventi si trattava di sovradosaggio con più medicinali concomitanti. L'assunzione di dosi del solo escitalopram fra 400 e 800 mg non ha determinato la comparsa di sintomi di grave entità.

#### Sintomi

I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio da escitalopram interessano principalmente il sistema nervoso centrale (da capogiri, tremore e agitazione a rari casi di sindrome serotoninergica, convulsioni e coma), il sistema gastrointestinale (nausea/vomito), il sistema cardiovascolare (ipotensione, tachicardia, prolungamento dell'intervallo QT e aritmie) e le condizioni di equilibrio idroelettrolitico (ipopotassiemia, iponatriemia).

## Trattamento

Non esiste un antidoto specifico. Accertare e mantenere la pervietà delle vie aeree, assicurare un'adeguata ossigenazione e funzionalità respiratoria. Considerare la possibilità di effettuare una lavanda gastrica e di utilizzare carbone attivo. La lavanda gastrica deve essere effettuata il prima possibile subito dopo l'ingestione orale. Si raccomanda il monitoraggio cardiaco e dei segni vitali, oltre alle normali misure sintomatiche di supporto.

In caso di sovradosaggio è consigliabile un monitoraggio all'ECG in pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia/bradiaritmie, in pazienti che assumono medicinali concomitanti che prolungano l'intervallo QT, o in pazienti con alterazioni del metabolismo, ad esempio insufficienza epatica.

## **5 PROPRIETÀ 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 elevata affinità per il sito di legame primario. Inoltre si lega ad un sito allosterico sul trasportatore della serotonina, con un'affinità 1.000 volte inferiore.

Escitalopram ha un'affinità bassa o inesistente per numerosi recettori inclusi 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>, adrenorecettori  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ , recettori istaminergici H<sub>1</sub>, colinergici muscarinici, recettori per benzodiazepine, e oppioidi.

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

#### Effetti farmacodinamici

In uno studio in doppio cieco sull'ECG, controllato con placebo in volontari sani, la variazione dal basale nel QTc (correzione di Fridericia) è stata di 4,3 msec (IC al 90%: 2,2;6,4) alla dose da 10 mg/die e di 10,7 msec (IC al 90%: 8,6; 12,8) alla 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 3 dei 4 studi a breve termine (8 settimane), condotti in doppio cieco e controllati con placebo. In uno studio a lungo termine sulla prevenzione delle recidive, 274 pazienti che hanno risposto al trattamento di 8 settimane con dosi di escitalopram da 10 o 20 mg/die durante la fase iniziale in aperto, sono stati assegnati per randomizzazione al prosieguo del trattamento con escitalopram alla stessa dose o al placebo per 36 settimane. In questo studio, i pazienti che hanno continuato a ricevere escitalopram sono rimasti significativamente più a lungo senza

manifestare i sintomi di una recidiva, rispetto a quelli trattati con placebo durante le 36 settimane.

#### *Disturbo d'ansia sociale*

Nel trattamento del disturbo d'ansia sociale, escitalopram è risultato efficace sia in 3 studi a breve termine (12 settimane), sia in uno studio della durata di 6 mesi sulla prevenzione delle recidive in pazienti che hanno risposto al trattamento. L'efficacia di escitalopram da 5, 10, 20 mg è stata dimostrata in uno studio sull'individuazione della dose di 24 settimane.

#### *Disturbo d'ansia generalizzato*

Escitalopram in dosi da 10–20 mg al giorno è risultato efficace in quattro studi su quattro controllati con placebo.

I dati accorpati, ricavati da tre studi con disegno simile, comprendenti 421 pazienti trattati con escitalopram e 419 trattati con placebo, mostrano che rispettivamente il 47,5% e il 28,9% di pazienti hanno risposto al trattamento e che rispettivamente il 37,1% e il 20,8% di pazienti sono risultati in remissione sintomatologica. Un effetto sostenuto si è osservato dalla settimana 1.

In uno studio randomizzato sul mantenimento dell'efficacia, della durata di 24-76 settimane, condotto su 373 pazienti che avevano risposto a un trattamento iniziale in aperto di 12 settimane, è stato dimostrato il mantenimento dell'efficacia di una dose di escitalopram da 20 mg/die.

#### *Disturbo ossessivo compulsivo*

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, 20 mg/die di escitalopram si è distinto dal placebo nel punteggio totale della scala Y-BOCS, dopo 12 settimane. Dopo 24 settimane, entrambi i dosaggi di escitalopram da 10 e 20 mg/die si sono dimostrati superiori rispetto al placebo.

La prevenzione di recidive è stata dimostrata per i dosaggi di escitalopram da 10 e 20 mg/die in pazienti che hanno risposto a escitalopram in un periodo in aperto di 16 settimane e che sono stati assegnati per randomizzazione a un periodo in doppio cieco controllato con placebo, di 24 settimane.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'assorbimento è quasi totale ed indipendente dall'assunzione di cibo (il tempo medio per la concentrazione massima ( $T_{max}$  medio) è di 4 ore dopo dosi multiple).

Si prevede che la biodisponibilità assoluta di escitalopram sia di circa l'80%, come per il composto racemico citalopram.

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

Escitalopram è metabolizzato nel fegato a metaboliti demetilati e didemetilati. Entrambi sono farmacologicamente attivi. In alternativa, l'azoto può essere ossidato e formare il metabolita

N-ossido. Sia il composto non modificato che i metaboliti sono in parte escreti come glucuronidi. Dopo dosi multiple, le concentrazioni medie dei metaboliti demetile e didemetile sono rispettivamente di solito del 28–31% e <5% della concentrazione di escitalopram. La biotrasformazione di escitalopram nel metabolita demetilato è mediata principalmente dal CYP2C19. È possibile un contributo degli enzimi CYP3A4 e CYP2D6.

#### Eliminazione

L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2\beta}$ ) dopo dosi multiple è di circa 30 ore e la *clearance* plasmatica orale ( $Cl_{oral}$ ) è di circa 0,6 l/min. I metaboliti principali hanno un'emivita significativamente più lunga. Si prevede che escitalopram e i suoi principali metaboliti vengano eliminati attraverso entrambe le vie, epatica (metabolica) e renale, con la maggior parte della dose escretata come metaboliti nelle urine.

#### Linearità

La farmacocinetica è di tipo lineare. I livelli plasmatici allo *steady state* sono raggiunti in circa 1 settimana. Le concentrazioni medie di 50 nmol/l (intervallo fra 20 e 125 nmol/l) allo *steady state* vengono raggiunte con una dose giornaliera di 10 mg.

#### Pazienti anziani (>65 anni)

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

#### Ridotta funzionalità epatica

In pazienti con compromissione epatica di entità lieve o moderata (Criteri A e B Child–Pugh), l'emivita di escitalopram è risultata circa due volte più lunga e l'esposizione di circa il 60% più elevata rispetto a quella dei pazienti con una funzionalità epatica normale (vedere paragrafo 4.2).

#### Ridotta funzionalità renale

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

#### Polimorfismo

È stato osservato che i metabolizzatori lenti del CYP2C19 hanno una concentrazione plasmatica di escitalopram due volte più alta rispetto ai metabolizzatori veloci. Nessuna variazione significativa nell'esposizione è stata osservata nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 (vedere paragrafo 4.2).

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

Non è stato effettuato un programma tradizionale completo 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 condotti nei ratti, escitalopram e citalopram hanno causato tossicità cardiaca, inclusa insufficienza cardiaca congestizia, dopo alcune settimane di trattamento, utilizzando dosaggi che hanno causato tossicità generale. La cardiotoxicità

sembra correlata alle concentrazioni plasmatiche di picco, piuttosto che all'esposizione sistemica (AUC). Concentrazioni plasmatiche di picco prive di effetto erano superiori (8 volte) rispetto a quelle raggiunte nell'uso clinico, mentre l'AUC di escitalopram era solo 3-4 volte più alta dell'esposizione raggiunta durante l'uso clinico. Per citalopram, i valori di AUC dell'S-enantiomero erano 6-7 volte più alti di quelli dell'esposizione raggiunta nell'uso clinico. I dati sono probabilmente correlati alla influenza eccessiva sulle amine biogene, vale a dire che sono secondari agli effetti farmacologici primari, che provocano effetti emodinamici (riduzione del flusso coronarico) ed ischemia. Tuttavia, il meccanismo preciso della cardiotoxicità nei ratti non è chiaro. L'esperienza clinica con citalopram e gli studi clinici con escitalopram, non indicano che tali risultanze possano avere una correlazione clinica.

In alcuni tessuti, ad esempio polmone, epididimo e fegato nei ratti, è stato osservato un incremento nel contenuto in fosfolipidi dopo il trattamento per lunghi periodi con escitalopram e citalopram. Sono stati ritrovati reperti nell'epididimo e nel fegato in seguito a esposizioni analoghe a quelle utilizzate nell'uomo. L'effetto è reversibile dopo la sospensione del trattamento. L'accumulo di fosfolipidi (fosfolipidosi) negli animali è stato osservato in correlazione a molti medicinali cationici anfifilici. Non è noto se questo fenomeno abbia una qualche rilevanza significativa nell'uomo.

Nello studio condotto sulla tossicità nello sviluppo dei ratti, sono stati osservati effetti embriotossici (riduzione del peso fetale e ritardo reversibile dell'ossificazione), in termini di AUC, per esposizioni superiori rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico. Non si sono verificati aumenti nella frequenza delle malformazioni. Uno studio pre e post natale ha mostrato una sopravvivenza ridotta durante il periodo dell'allattamento con esposizioni superiori in termini di AUC rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico.

I dati sugli animali hanno dimostrato che citalopram induce una riduzione dell'indice di fertilità e dell'indice di gravidanza, una riduzione del numero di impianti e anomalie negli spermatozoi a livelli di esposizione ben al di sopra di quella umana. Per escitalopram non sono disponibili dati sugli animali relativi a questo aspetto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo:

Lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, croscarmellosa sodica, carbossimetilcellulosa, propil gallato, talco, magnesio stearato.

#### Rivestimento:

HPMC 2910/Ipromellosa 6cp (E464), titanio diossido (E171), macrogol 400.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister: Pellicola laminata a freddo in OPA da 25 $\mu$  / alluminio da 45 $\mu$  /PVC da 60 $\mu$  con foglio in alluminio in scatola di cartone; confezioni da: 28, 56 e 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Ecupharma S.r.l. - Via Mazzini 20 - 20123 Milano (Italia)

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

042120016 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

042120028 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

042120030 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

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

Data della prima autorizzazione: 13 Febbraio 2014

Data del rinnovo più recente: 19 Ottobre 2018

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Amasci 20 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti: contiene lattosio monoidrato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, biconvessa, rotonda, di colore da bianco a biancastro, recante "ML 61" impresso su un lato, linea di incisione sul lato opposto e intagli su entrambi i lati della linea di incisione (dimensione approssimativa 9,5 mm).

Le compresse da 20 mg possono essere divise in due metà uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

#### Episodi depressivi maggiori:

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

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

#### Disturbo d'attacco di panico con o senza agorafobia:

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

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

### Disturbo d'ansia sociale

Il dosaggio abituale è di 10 mg una volta al giorno. In genere sono necessarie 2–4 settimane per ottenere un'attenuazione dei sintomi. Successivamente è possibile ridurre la dose a 5 mg o aumentarla fino a un massimo di 20 mg al giorno, in base alla risposta individuale del paziente.

Il disturbo d'ansia sociale è una patologia con un decorso cronico ed è pertanto raccomandato un trattamento per 12 settimane, al fine di consolidare la risposta. Il trattamento a lungo termine dei pazienti che hanno risposto al trattamento è stato studiato per 6 mesi e può essere considerato su base individuale per prevenire il manifestarsi di una recidiva. I benefici terapeutici devono essere rivalutati a intervalli regolari.

Il disturbo d'ansia sociale è una terminologia diagnostica ben definita per un disturbo specifico, che non deve essere confuso con l'eccessiva timidezza. La terapia farmacologica è indicata solo se il disturbo interferisce in modo significativo con le attività professionali e sociali.

L'impiego di questo trattamento rispetto alla terapia cognitivo comportamentale non è stato valutato. La farmacoterapia è parte di una strategia terapeutica globale.

### Disturbo da ansia generalizzato

Il dosaggio abituale è di 10 mg una volta al giorno. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 20 mg al giorno.

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

### Disturbo ossessivo compulsivo

Il dosaggio iniziale è di 10 mg una volta al giorno. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 20 mg al giorno.

Il disturbo ossessivo compulsivo è una patologia cronica, per cui i pazienti devono essere trattati per un tempo sufficiente a garantire la scomparsa dei sintomi.

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

### Pazienti anziani (> 65 anni)

Il dosaggio iniziale è 5 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata a 10 mg al giorno sulla base della risposta individuale del paziente (vedere paragrafo 5.2).

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

### Popolazione pediatrica

Amasci non deve essere usato per il trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 4.4).

### Ridotta funzionalità renale

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione renale di entità lieve o moderata. Si raccomanda cautela in pazienti con grave riduzione della funzione renale ( $CL_{CR}$  minore di 30 ml/min.) (vedere il paragrafo 5.2).

#### Ridotta funzionalità epatica

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

#### Metabolizzatori lenti del CYP2C19

Per i pazienti noti per essere metabolizzatori lenti nei confronti del CYP2C19, è raccomandata una dose iniziale di 5 mg al giorno per le prime due settimane di trattamento. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata a 10 mg al giorno (vedere paragrafo 5.2).

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

Deve essere evitata l'interruzione improvvisa del trattamento. 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 comparissero sintomi insopportabili dopo la riduzione della dose o durante la sospensione del trattamento, considerare la possibilità di ripristinare la dose precedentemente prescritta. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose, ma in modo più graduale.

#### Modo di somministrazione

Amasci viene somministrato in un'unica dose giornaliera e può essere assunto con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

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

Escitalopram è controindicato in pazienti affetti da prolungamento dell'intervallo QT noto o da sindrome congenita del QT lungo.

Escitalopram è controindicato in co-somministrazione con medicinali noti per causare un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Le seguenti avvertenze speciali e precauzioni sono applicabili all'intera classe terapeutica degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina SSRI (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

#### Popolazione pediatrica

Escitalopram non deve essere usato per il trattamento della popolazione pediatrica. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza in studi clinici effettuati nella popolazione pediatrica trattata con antidepressivi rispetto a quella trattata con placebo. Qualora, in base alle esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per constatare l'eventuale comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, non sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica, per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

#### Ansia paradossa

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

#### Convulsioni

Escitalopram deve essere sospeso se il paziente manifesta per la prima volta convulsioni oppure in caso di un aumento della frequenza delle crisi convulsive (in pazienti con precedente diagnosi di epilessia). Gli SSRI devono essere evitati in 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 anamnesi positiva per 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 rendersi necessario aggiustare il dosaggio di insulina e/o di ipoglicemizzante orale.

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

La depressione è associata a un aumento del rischio di ideazione suicidaria, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a quando non si sviluppa una remissione significativa. Poiché è possibile che il miglioramento non avvenga durante le prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere attentamente monitorati fino a quando non si verifichi tale miglioramento. Nell'esperienza clinica generale, il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi di recupero dalla patologia.

Anche altre condizioni psichiatriche, per le quali viene prescritto Amasci possono essere associate a un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste condizioni possono essere in comorbilità con il disturbo depressivo maggiore. Le stesse precauzioni osservate durante il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore, devono essere quindi osservate anche durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

È noto che i pazienti con un'anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio, o che manifestano un significativo grado di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, siano soggetti a un maggior rischio di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio e devono pertanto essere attentamente monitorati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi e controllati con placebo in pazienti adulti affetti da disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei pazienti di età inferiore a 25 anni, trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. La terapia farmacologica deve essere associata a un'attenta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento e dopo modificazioni della dose.

I pazienti (e le persone che si occupano di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamento o pensiero suicidario o cambiamento comportamentale insolito e di rivolgersi immediatamente al medico se compaiono questi sintomi.

#### Acatisia/irrequietezza psicomotoria

L'uso di SSRI/SNRI è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione soggettiva spiacevole e stressante di irrequietezza e dalla necessità di muoversi spesso, accompagnata dall'incapacità di stare seduti o fermi in piedi. Questo disturbo si manifesta con maggiore probabilità nelle prime settimane di trattamento. In pazienti che sviluppano tali sintomi, un aumento della dose può essere dannoso.

#### Iponatriemia

Con l'uso degli SSRI, sono stati segnalati rari casi di iponatriemia, probabilmente dovuta a una secrezione anomala dell'ormone antidiuretico (SIADH), che generalmente si risolvono con l'interruzione della terapia. È necessaria cautela nei pazienti a rischio, quali anziani o pazienti con cirrosi, oppure se tali medicinali sono usati in associazione ad altri che possono causare iponatriemia.

#### Emorragia

Durante il trattamento con SSRI sono state riferite manifestazioni emorragiche cutanee anomale, quali ecchimosi e porpora. Si consiglia particolare cautela in pazienti che assumono SSRI soprattutto in concomitanza con anticoagulanti orali, con medicinali noti per il loro influsso sulla funzione piastrinica (ad esempio, antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico e antinfiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipiridamolo), oltre che in pazienti con tendenze note al sanguinamento.

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postpartum (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

#### ECT (terapia elettroconvulsiva)

L'esperienza clinica della somministrazione concomitante di SSRI ed ECT è limitata, pertanto si consiglia cautela.

#### Sindrome serotoninergica

La somministrazione concomitante di buprenorfina o buprenorfina/naloxone e di altri agenti serotoninergici, come gli inibitori delle monoaminossidasi (anti MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-

noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici può provocare la sindrome serotoninergica, un'afezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

I sintomi della sindrome serotoninergica comprendono alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

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

In rari casi è stata 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. In questo caso, il trattamento con SSRI e i medicinali serotoninergici deve essere immediatamente interrotto ed istituito un trattamento sintomatico.

#### Erba di San Giovanni

L'uso concomitante di SSRI e di rimedi a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) può causare un aumento dell'incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Il rischio di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata e la dose della terapia, oltre alla velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente segnalate sono capogiri, disturbi sensoriali (comprese parestesia e sensazioni di scosse elettriche), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. In genere, questi sintomi sono di entità lieve o moderata, benché in alcuni pazienti possano essere di entità grave.

Questi sintomi compaiono solitamente nei primissimi giorni di interruzione del trattamento; tuttavia, sono stati segnalati molto raramente in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose.

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

#### 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.

#### Cardiopatía coronarica

A causa della limitata esperienza clinica si consiglia 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-vendita sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari, inclusa la Torsione di Punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassiemia o con un prolungamento dell'intervallo QT preesistente o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 e 5.1).

Si consiglia cautela in pazienti affetti da bradicardia significativa, o in pazienti con recente infarto miocardico acuto o con insufficienza cardiaca non compensata.

Squilibri elettrolitici come ipopotassiemia e ipomagnesiemia 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 esame all'ECG prima di iniziare il trattamento.

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

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di, intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### Glaucoma ad angolo chiuso

Gli SSRI, compreso escitalopram possono avere un effetto sulla dimensione pupillare con conseguente midriasi. L'effetto midriatico può provocare un restringimento dell'angolo oculare con conseguente aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, soprattutto in pazienti predisposti. Escitalopram deve essere pertanto usato con cautela in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o con anamnesi positiva per glaucoma.

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

#### **Interazioni farmacodinamiche**

##### Associazioni controindicate:

##### *IMAO non selettivi irreversibili*

Casi di reazioni gravi sono stati segnalati in pazienti trattati con SSRI in associazione a inibitori non selettivi, irreversibili delle monoamminoossidasi (IMAO) e in pazienti che avevano da poco interrotto il trattamento con un SSRI e avevano iniziato quello con tali IMAO (vedere paragrafo 4.3). In alcuni casi il paziente ha sviluppato una sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.8).

È controindicata la cosomministrazione di escitalopram con IMAO non selettivi irreversibili. Il trattamento con escitalopram può essere iniziato 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO irreversibile. Prima di iniziare una terapia con IMAO non selettivi irreversibili, devono trascorrere almeno 7 giorni dall'interruzione del trattamento con escitalopram.

*Inibitore delle MAO-A selettivo reversibile (moclobemide)*

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

*Inibitore delle MAO non selettivo reversibile (linezolid)*

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

*Inibitore delle MAO-B selettivo irreversibile (selegilina)*

In associazione a selegilina (inibitore MAO-B irreversibile) è richiesta cautela a causa del rischio di sviluppo di sindrome serotoninergica. Dosi di selegilina fino a 10 mg al giorno sono state co-somministrate in totale sicurezza con il composto racemico 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 è da escludersi un effetto additivo di escitalopram con tali medicinali. Di conseguenza è controindicata la cosomministrazione di escitalopram con medicinali che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici di classe IA e III, antipsicotici (ad esempio, derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), antidepressivi triciclici, alcuni agenti antimicrobici (ad esempio, sparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina, trattamenti antimalarici, in particolare alofantrina), alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina).

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

*Medicinali serotoninergici*

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

Buprenorfina o buprenorfina/naloxone devono essere usati con cautela se somministrati insieme a:

- medicinali serotoninergici, come gli inibitori delle monoamminossidasi (anti MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici in quanto aumenta il rischio di sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).

*Medicinali che abbassano la soglia convulsiva*

Gli SSRI possono abbassare la soglia convulsiva. Si richiede pertanto cautela in caso di cosomministrazione con altri medicinali che abbassano tale soglia (ad esempio antidepressivi

(triciclici, SSRI), neurolettici (fenotiazine, tioxanteni e butirrofenoni), meflochina, bupropione e tramadolo).

#### *Litio, triptofano*

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

#### *Erba di San Giovanni*

L'uso concomitante di SSRI e di rimedi a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) può causare un aumento dell'incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

#### *Emorragia*

Quando escitalopram è somministrato con anticoagulanti orali, si possono verificare alterazioni degli effetti anticoagulanti. I pazienti in terapia con anticoagulanti orali devono essere attentamente monitorati relativamente ai parametri della coagulazione, all'inizio o dopo l'interruzione del trattamento con escitalopram (vedere paragrafo 4.4). L'uso concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) può aumentare la tendenza a sanguinare (vedere paragrafo 4.4.).

#### *Alcol*

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

#### *Medicinali che inducono ipopotassiemia/ipomagnesiemia*

Si raccomanda cautela in caso di uso concomitante di medicinali che inducono ipopotassiemia/ipomagnesiemia, poiché tali condizioni aumentano il rischio di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

### **Interazioni farmacocinetiche**

#### Effetti di altri medicinali sul profilo farmacocinetico di escitalopram

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

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

La co-somministrazione di escitalopram con una dose di cimetidina da 400 mg due volte al giorno (inibitore enzimatico generale di moderata potenza), provoca un incremento moderato delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram (approssimativamente il 70%). Si raccomanda cautela quando si somministra escitalopram in combinazione con cimetidina. Possono rendersi necessari aggiustamenti della dose.

Si raccomanda pertanto cautela nell'utilizzarlo 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 di effetti indesiderati durante il trattamento concomitante (vedere paragrafo 4.4).

### Effetti di escitalopram sulla farmacocinetica di altri medicinali

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

La co-somministrazione con desipramina o metoprololo ha portato in entrambi i casi a un aumento di due volte i livelli plasmatici di questi due substrati CYP2D6.

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Per escitalopram i dati clinici sull'esposizione in gravidanza sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

I neonati di madri che hanno continuato l'assunzione di escitalopram fino alle ultime fasi della gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre, devono essere tenuti sotto osservazione. Deve essere evitata l'interruzione repentina del trattamento durante la gravidanza.

I seguenti sintomi possono comparire nel neonato dopo l'uso di SSRI/SNRI da parte della madre negli ultimi periodi della gravidanza: difficoltà respiratoria, cianosi, apnea, convulsioni, instabilità della temperatura corporea, difficoltà di nutrizione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto continuo, sonnolenza e difficoltà nel dormire. Tali sintomi possono essere interpretati sia come effetti serotoninergici sia come sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicanze iniziano immediatamente o subito dopo il parto (entro 24 ore).

Dati epidemiologici hanno indicato che l'assunzione di SSRI in gravidanza, soprattutto nella fase avanzata della gestazione, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (*persistent pulmonary hypertension in neonates* - PPHN). Il rischio è stato riscontrato in circa 5 casi su 1.000 gravidanze. Nella popolazione generale, l'incidenza è di 1 - 2 casi di PPHN ogni 1.000 gravidanze.

I dati osservazionali individuano un rischio aumentato (inferiore a 2 volte) di emorragia postpartum in seguito a esposizione a SSRI/SNRI nel mese precedente il parto (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### Allattamento

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

## Fertilità

I dati sugli animali hanno dimostrato che citalopram può influire sulla qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo, sono stati segnalati casi di pazienti trattati con SSRI che hanno evidenziato che l'effetto sulla qualità dello sperma è reversibile. Finora non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità nell'uomo.

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

Benché escitalopram abbia dimostrato di non alterare le funzioni intellettive o psicomotorie, i medicinali psicoattivi possono influenzare la capacità di giudizio o d'azione. I pazienti devono essere avvertiti del rischio potenziale che la loro capacità di guidare veicoli o di usare macchinari possa essere alterata.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse si manifestano più frequentemente durante la prima o seconda settimana di trattamento e solitamente l'intensità e frequenza diminuiscono con la continuazione del trattamento.

#### Elenco delle reazioni avverse in forma tabulare

Le reazioni avverse note per gli SSRI e segnalate anche per escitalopram, sia in studi controllati con placebo, sia come segnalazioni spontanee post-marketing, sono di seguito elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza.

Le frequenze riportate sono quelle osservate in studi clinici e non sono corrette con il placebo. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazione anafilattica
Patologie endocrine	Non nota	Secrezione anomala di ADH
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Riduzione dell'appetito, aumento dell'appetito, aumento ponderale
	Non comune	Calo ponderale
	Non nota	Iponatriemia, anoressia <sup>2</sup>
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia, irrequietezza, sogni inconsueti, riduzione della libido Donne: anorgasmia
	Non comune	Bruxismo, agitazione, nervosismo, attacchi di panico, stato confusionale
	Raro	Aggressività, depersonalizzazione, allucinazioni
	Non nota	Mania, ideazione suicidaria, comportamento suicidario <sup>1</sup>

Patologie del sistema nervoso	Comune	Insonnia, sonnolenza, capogiri, parestesia, tremore
	Non comune	Alterazioni del gusto, disturbi del sonno, sincope
	Molto comune	Cefalea
	Raro	Sindrome serotoninergica
	Non nota	Discinesia, disturbi del movimento, convulsioni, irrequietezza psicomotoria/acatisia <sup>2</sup>
Patologie dell'occhio	Non comune	Midriasi, disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia
	Raro	Bradycardia
	Non nota	Prolungamento del QT all'elettrocardiogramma, aritmia ventricolare, inclusa Torsione di Punta
Patologie vascolari	Non nota	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Sinusite, sbadiglio
	Non comune	Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Diarrea, stipsi, vomito, secchezza delle fauci
	Non comune	Emorragie gastrointestinali (comprese emorragie rettali)
Patologie epatobiliari	Non nota	Epatite, alterazioni dei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Aumento della sudorazione
	Non comune	Orticaria, alopecia, eruzione cutanea, prurito
	Non nota	Ecchimosi, angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Non nota	Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Uomini: disturbi di eiaculazione, impotenza
	Non comune	Donne: metrorragia, menorragia
	Non nota	Galattorrea Uomini: priapismo Emorragia postpartum *
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, ipertensione
	Non comune	Edema

<sup>1</sup> Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati osservati durante la terapia con escitalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

<sup>2</sup> Questi eventi sono stati segnalati per la categoria farmacoterapeutica degli SSRI.

\* L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

### Prolungamento dell'intervallo QT

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

#### Effetti di classe

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti di età pari o superiore a 50 anni, mostrano un aumento del rischio di fratture ossee in quelli trattati con SSRI e TCA. Il meccanismo responsabile di tale rischio non è noto.

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

L'interruzione del trattamento con SSRI/SNRI (soprattutto se repentina) determina comunemente sintomi da sospensione. Le reazioni più frequentemente segnalate sono capogiri, disturbi sensoriali (comprese parestesia e sensazioni di scosse elettriche), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. In genere, questi eventi sono di entità lieve o moderata e autolimitanti; tuttavia, in alcuni pazienti, possono essere di entità grave e/o avere una durata prolungata. Quando il trattamento con escitalopram non è più necessario, si consiglia pertanto di sospenderlo riducendo progressivamente la dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Tossicità

I dati clinici sul sovradosaggio da escitalopram sono limitati e in molti casi sono associati a sovradosaggi di altri farmaci concomitanti. Nella maggior parte dei casi i sintomi erano assenti o lievi. Casi letali di sovradosaggio da escitalopram sono stati raramente segnalati con il solo escitalopram; nella maggior parte degli eventi si trattava di sovradosaggio con più medicinali concomitanti. L'assunzione di dosi del solo escitalopram fra 400 e 800 mg non ha determinato la comparsa di sintomi di grave entità.

#### Sintomi

I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio da escitalopram interessano principalmente il sistema nervoso centrale (da capogiri, tremore e agitazione a rari casi di sindrome serotoninergica, convulsioni e coma), il sistema gastrointestinale (nausea/vomito), il sistema cardiovascolare (ipotensione, tachicardia, prolungamento dell'intervallo QT e aritmie) e le condizioni di equilibrio idroelettrolitico (ipopotassiemia, iponatriemia).

#### Trattamento

Non esiste un antidoto specifico. Accertare e mantenere la pervietà delle vie aeree, assicurare un'adeguata ossigenazione e funzionalità respiratoria. Considerare la possibilità di effettuare una lavanda gastrica e di utilizzare carbone attivo. La lavanda gastrica deve essere effettuata il

prima possibile subito dopo l'ingestione orale. Si raccomanda il monitoraggio cardiaco e dei segni vitali, oltre alle normali misure sintomatiche di supporto.

In caso di sovradosaggio è consigliabile un monitoraggio all'ECG in pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia/bradiaritmie, in pazienti che assumono medicinali concomitanti che prolungano l'intervallo QT, o in pazienti con alterazioni del metabolismo, ad esempio insufficienza epatica.

## 6 PROPRIETÀ 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 elevata affinità per il sito di legame primario. Inoltre si lega ad un sito allosterico sul trasportatore della serotonina, con un'affinità 1.000 volte inferiore.

Escitalopram ha un'affinità bassa o inesistente per numerosi recettori inclusi 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>, adrenorecettori  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ , recettori istaminergici H<sub>1</sub>, colinergici muscarinici, recettori per benzodiazepine, e oppioidi.

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

#### Effetti farmacodinamici

In uno studio in doppio cieco sull'ECG, controllato con placebo in volontari sani, la variazione dal basale nel QTc (correzione di Fridericia) è stata di 4,3 msec (IC al 90%: 2,2;6,4) alla dose da 10 mg/die e di 10,7 msec (IC al 90%: 8,6; 12,8) alla 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 3 dei 4 studi a breve termine (8 settimane), condotti in doppio cieco e controllati con placebo. In uno studio a lungo termine sulla prevenzione delle recidive, 274 pazienti che hanno risposto al trattamento di 8 settimane con dosi di escitalopram da 10 o 20 mg/die durante la fase iniziale in aperto, sono stati assegnati per randomizzazione al prosieguo del trattamento con escitalopram alla stessa dose o al placebo per 36 settimane. In questo studio, i pazienti che hanno continuato a ricevere escitalopram sono rimasti significativamente più a lungo senza manifestare i sintomi di una recidiva, rispetto a quelli trattati con placebo durante le 36 settimane.

##### *Disturbo d'ansia sociale*

Nel trattamento del disturbo d'ansia sociale, escitalopram è risultato efficace sia in 3 studi a breve termine (12 settimane), sia in uno studio della durata di 6 mesi sulla prevenzione delle

recidive in pazienti che hanno risposto al trattamento. L'efficacia di escitalopram da 5, 10, 20 mg è stata dimostrata in uno studio sull'individuazione della dose di 24 settimane.

#### *Disturbo d'ansia generalizzato*

Escitalopram in dosi da 10–20 mg al giorno è risultato efficace in quattro studi su quattro controllati con placebo.

I dati accorpati, ricavati da tre studi con disegno simile, comprendenti 421 pazienti trattati con escitalopram e 419 trattati con placebo, mostrano che rispettivamente il 47,5% e il 28,9% di pazienti hanno risposto al trattamento e che rispettivamente il 37,1% e il 20,8% di pazienti sono risultati in remissione sintomatologica. Un effetto sostenuto si è osservato dalla settimana 1.

In uno studio randomizzato sul mantenimento dell'efficacia, della durata di 24-76 settimane, condotto su 373 pazienti che avevano risposto a un trattamento iniziale in aperto di 12 settimane, è stato dimostrato il mantenimento dell'efficacia di una dose di escitalopram da 20 mg/die.

#### *Disturbo ossessivo compulsivo*

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, 20 mg/die di escitalopram si è distinto dal placebo nel punteggio totale della scala Y-BOCS, dopo 12 settimane. Dopo 24 settimane, entrambi i dosaggi di escitalopram da 10 e 20 mg/die si sono dimostrati superiori rispetto al placebo.

La prevenzione di recidive è stata dimostrata per i dosaggi di escitalopram da 10 e 20 mg/die in pazienti che hanno risposto a escitalopram in un periodo in aperto di 16 settimane e che sono stati assegnati per randomizzazione a un periodo in doppio cieco controllato con placebo, di 24 settimane.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'assorbimento è quasi totale ed indipendente dall'assunzione di cibo (il tempo medio per la concentrazione massima ( $T_{max}$  medio) è di 4 ore dopo dosi multiple).

Si prevede che la biodisponibilità assoluta di escitalopram sia di circa l'80%, come per il composto racemico citalopram.

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

Escitalopram è metabolizzato nel fegato a metaboliti demetilati e didemetilati. Entrambi sono farmacologicamente attivi. In alternativa, l'azoto può essere ossidato e formare il metabolita N-ossido. Sia il composto non modificato che i metaboliti sono in parte escreti come glucuronidi. Dopo dosi multiple, le concentrazioni medie dei metaboliti demetile e didemetile sono rispettivamente di solito del 28–31% e <5% della concentrazione di escitalopram. La biotrasformazione di escitalopram nel metabolita demetilato è mediata principalmente dal CYP2C19. È possibile un contributo degli enzimi CYP3A4 e CYP2D6.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2\beta}$ ) dopo dosi multiple è di circa 30 ore e la *clearance* plasmatica orale ( $Cl_{oral}$ ) è di circa 0,6 l/min. I metaboliti principali hanno un'emivita significativamente più lunga. Si prevede che escitalopram e i suoi principali metaboliti vengano eliminati attraverso entrambe le vie, epatica (metabolica) e renale, con la maggior parte della dose escreta come metaboliti nelle urine.

### Linearità

La farmacocinetica è di tipo lineare. I livelli plasmatici allo *steady state* sono raggiunti in circa 1 settimana. Le concentrazioni medie di 50 nmol/l (intervallo fra 20 e 125 nmol/l) allo *steady state* vengono raggiunte con una dose giornaliera di 10 mg.

### Pazienti anziani (>65 anni)

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

### Ridotta funzionalità epatica

In pazienti con compromissione epatica di entità lieve o moderata (Criteri A e B Child-Pugh), l'emivita di escitalopram è risultata circa due volte più lunga e l'esposizione di circa il 60% più elevata rispetto a quella dei pazienti con una funzionalità epatica normale (vedere paragrafo 4.2).

### Ridotta funzionalità renale

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

### Polimorfismo

È stato osservato che i metabolizzatori lenti del CYP2C19 hanno una concentrazione plasmatica di escitalopram due volte più alta rispetto ai metabolizzatori veloci. Nessuna variazione significativa nell'esposizione è stata osservata nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 (vedere paragrafo 4.2).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non è stato effettuato un programma tradizionale completo 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 condotti nei ratti, escitalopram e citalopram hanno causato tossicità cardiaca, inclusa insufficienza cardiaca congestizia, dopo alcune settimane di trattamento, utilizzando dosaggi che hanno causato tossicità generale. La cardiotoxicità sembra correlata alle concentrazioni plasmatiche di picco, piuttosto che all'esposizione sistemica (AUC). Concentrazioni plasmatiche di picco prive di effetto erano superiori (8 volte) rispetto a quelle raggiunte nell'uso clinico, mentre l'AUC di escitalopram era solo 3-4 volte più alta dell'esposizione raggiunta durante l'uso clinico. Per citalopram, i valori di AUC dell'S-enantiomero erano 6-7 volte più alti di quelli dell'esposizione raggiunta nell'uso clinico. I dati sono probabilmente correlati alla influenza eccessiva sulle amine biogene, vale a

dire che sono secondari agli effetti farmacologici primari, che provocano effetti emodinamici (riduzione del flusso coronarico) ed ischemia. Tuttavia, il meccanismo preciso della cardiotoxicità nei ratti non è chiaro. L'esperienza clinica con citalopram e gli studi clinici con escitalopram, non indicano che tali risultanze possano avere una correlazione clinica.

In alcuni tessuti, ad esempio polmone, epididimo e fegato nei ratti, è stato osservato un incremento nel contenuto in fosfolipidi dopo il trattamento per lunghi periodi con escitalopram e citalopram. Sono stati ritrovati reperti nell'epididimo e nel fegato in seguito a esposizioni analoghe a quelle utilizzate nell'uomo. L'effetto è reversibile dopo la sospensione del trattamento. L'accumulo di fosfolipidi (fosfolipidosi) negli animali è stato osservato in correlazione a molti medicinali cationici anfifilici. Non è noto se questo fenomeno abbia una qualche rilevanza significativa nell'uomo.

Nello studio condotto sulla tossicità nello sviluppo dei ratti, sono stati osservati effetti embriotossici (riduzione del peso fetale e ritardo reversibile dell'ossificazione), in termini di AUC, per esposizioni superiori rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico. Non si sono verificati aumenti nella frequenza delle malformazioni. Uno studio pre e post natale ha mostrato una sopravvivenza ridotta durante il periodo dell'allattamento con esposizioni superiori in termini di AUC rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico.

I dati sugli animali hanno dimostrato che citalopram induce una riduzione dell'indice di fertilità e dell'indice di gravidanza, una riduzione del numero di impianti e anomalie negli spermatozoi a livelli di esposizione ben al di sopra di quella umana. Per escitalopram non sono disponibili dati sugli animali relativi a questo aspetto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo:

Lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, croscarmellosa sodica, carbossimetilcellulosa, propil gallato, talco, magnesio stearato.

#### Rivestimento:

HPMC 2910/Ipromellosa 6cp (E464), titanio diossido (E171), macrogol 400.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister: Pellicola laminata a freddo in OPA da 25 $\mu$  / alluminio da 45 $\mu$  /PVC da 60 $\mu$  con foglio in alluminio in scatola di cartone; confezioni da: 28, 56 e 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Ecupharma S.r.l. - Via Mazzini 20 - 20123 Milano (Italia)

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

042120042 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

042120055 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

042120067 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

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

Data della prima autorizzazione: 13 Febbraio 2014

Data del rinnovo più recente: 19 Ottobre 2018

### **14. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**