



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Escitalopram Atb 5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține escitalopram 5 mg (sub formă de oxalat de escitalopram).

Excipienți cu efect cunoscut:

Sodiu: fiecare comprimat poate conține maximum 0,019 mg (sub formă de croscarmeloză sodică)

Pentru lista completă a excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, rotunde, marcate cu „5” pe o față și plane pe cealaltă față, ale căror dimensiuni sunt de 2,4 x 5,5 mm.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Tratamentul episoadelor de depresie majoră.

Tratamentul tulburărilor de panică însoțite sau nu de agorafobie.

Tratamentul tulburărilor de anxietate socială (fobie socială).

Tratamentul tulburărilor de anxietate generalizată.

Tratamentul tulburărilor obsesiv-compulsive.

4.2. Doze și mod de administrare

Nu a fost demonstrată siguranța administrării unor doze zilnice mai mari de 20 mg.

Escitalopram Atb se administrează în doză zilnică unică și poate fi administrat cu sau fără alimente.

Episoade de depresie majoră

Doza uzuală este de 10 mg o dată pe zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi crescută până la maxim 20 mg pe zi.

În general, sunt necesare 2-4 săptămâni pentru a se obține un răspuns antidepresiv. După ce simptomele dispar, este necesară continuarea tratamentului o perioadă de cel puțin 6 luni, pentru consolidarea răspunsului terapeutic.

Tulburări de panică însoțite sau nu de agorafobie

Se recomandă o doză inițială de 5 mg pentru prima săptămână de tratament, înainte de a se crește doza la 10 mg pe zi. Doza poate fi crescută ulterior până la maxim 20 mg pe zi, în funcție de răspunsul individual al pacientului.

Eficacitatea maximă se obține după aproximativ 3 luni. Tratamentul durează câteva luni.



Tulburări de anxietate socială

Doza uzuală este de 10 mg o dată pe zi. De obicei, sunt necesare 2 - 4 săptămâni pentru a se obține ameliorarea simptomatologiei. Ulterior, în funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi redusă la 5 mg sau crescută până la maxim 20 mg.

Tulburările de anxietate socială reprezintă o afecțiune cu evoluție cronică și se recomandă tratament timp de 12 săptămâni pentru consolidarea răspunsului. Tratamentul pe termen lung la cei care au răspuns la terapie a fost studiat timp de 6 luni și poate fi luat în considerare pentru fiecare pacient în parte, pentru a preveni recăderile; beneficiile tratamentului trebuie reevaluate la intervale regulate.

Tulburările de anxietate socială constituie o terminologie de diagnostic bine definită a unei afecțiuni specifice, care nu trebuie confundată cu timiditatea exagerată. Farmacoterapia este indicată numai dacă tulburările interferează semnificativ cu activitatea profesională și socială.

Nu a fost evaluată utilitatea acestui tratament comparativ cu terapia comportamentală cognitivă. Farmacoterapia face parte din strategia terapeutică generală.

Tulburări de anxietate generalizată

Doza inițială este de 10 mg o dată pe zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi crescută până la maxim 20 mg pe zi.

Tratamentul pe termen lung al pacienților care au răspuns la terapia în cadrul căreia s-a administrat o doză de 20 mg pe zi a fost studiat pentru o perioadă de cel puțin 6 luni. Beneficiile tratamentului și doza trebuie reevaluate la intervale regulate (vezi pct. 5.1).

Tulburări obsesiv-compulsive

Doza inițială este de 10 mg o dată pe zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi crescută până la maxim 20 mg pe zi.

Având în vedere că TOC (tulburare obsesiv-compulsivă) este o afecțiune cronică, pacienții trebuie tratați o perioadă suficientă, pentru a se asigura dispariția simptomelor.

Beneficiile tratamentului și doza trebuie reevaluate la intervale regulate (vezi pct. 5.1).

Pacienți vârstnici (cu vârsta >65 ani)

Doza inițială este de 5 mg o dată pe zi. În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi (vezi pct 5.2).

La pacienții vârstnici, nu s-a studiat eficacitatea Escitalopram Atb în tulburările de anxietate socială.

Copii și adolescenți (cu vârsta <18 ani)

Escitalopram Atb nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozelor. Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (Cl_{Cr} sub 30 ml/min) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată se recomandă o doză inițială de 5 mg pe zi în primele două săptămâni de tratament. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi. La pacienții cu reducere severă a funcției hepatice se recomandă prudență și o atenție deosebită la stabilirea treptată a dozei (vezi pct. 5.2).

Metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C19

La pacienții cunoscuți ca fiind metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C19, în timpul primelor două săptămâni de tratament este recomandată o doză inițială de 5 mg pe zi. În funcție de răspunsul individual, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi (vezi pct. 5.2).



Simptome de întrerupere observate la oprirea tratamentului

Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului. Atunci când se intenționează oprirea terapiei cu escitalopram, doza trebuie redusă treptat, pe o perioadă de cel puțin una sau două săptămâni, pentru a evita reacțiile posibile asociate întreruperii tratamentului (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă apar simptome greu de tolerat după reducerea dozelor sau după întreruperea tratamentului, poate fi luată în considerare revenirea la dozele administrate anterior. Ulterior, medicul poate continua reducerea dozelor, dar într-un ritm mai lent.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la escitalopram sau la oricare dintre excipienți.

Este contraindicat tratamentul concomitent cu inhibitorii neselectivi, ireversibili ai monoaminooxidazei (inhibitori ai MAO), din cauza riscului de sindrom serotoninergic, cu agitație, tremor, hipertermie etc. (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de escitalopram cu inhibitori reversibili ai MAO-A (de exemplu, moclobemidă) sau cu inhibitori neselectivi reversibili ai MAO - linezolid este contraindicată, din cauza riscului de apariție a sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.5).

Administrarea de escitalopram este contraindicată la pacienții diagnosticați cu interval QT prelungit sau la cei diagnosticați cu sindrom de QT prelungit congenital (SQTL).

Este contraindicată administrarea concomitentă de escitalopram cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul administrării medicamentelor din clasa inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sunt valabile următoarele atenționări și precauții.

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Escitalopram Atb nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. În cadrul studiilor clinice efectuate la copiii și adolescenții tratați cu antidepresive s-au observat comportament suicidar (tentativă de suicid și idei suicidare) și ostilitate (predominant agresivitate, comportament opozițional și furie) mai frecvent decât la cei la care s-a administrat placebo. Dacă, pe baza necesității clinice, se ia decizia de a administra acest tratament, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru observarea apariției simptomelor de suicid. În plus, la copii și adolescenți, nu sunt disponibile date referitoare la siguranța pe termen lung privind creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală.

Anxietate paradoxală

Unii pacienți cu tulburări de panică pot prezenta accentuarea simptomelor de anxietate la începutul tratamentului cu antidepresive. De regulă, această reacție paradoxală se diminuează în decurs de două săptămâni de tratament continuu. Se recomandă o doză inițială mică, pentru a reduce probabilitatea apariției unui efect anxiogen (vezi pct. 4.2).

Convulsii

Tratamentul cu escitalopram trebuie întrerupt dacă la un pacient apar pentru prima dată convulsii sau dacă se înregistrează o creștere a frecvenței de apariție a convulsiilor (la pacienții diagnosticați anterior cu epilepsie). La pacienții cu epilepsie nestabilizată terapeutic trebuie evitate medicamentele ISRS, iar pacienții cu epilepsie controlată terapeutic necesită supraveghere atentă.

Manie

ISRS trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu antecedente de manie/hipomanie. Tratamentul cu ISRS trebuie întrerupt la oricare pacient care intră într-o fază maniacală.

emile

ente

PREȘEDINTE

Sindromul serotoninergic

Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de escitalopram cu medicamente cu efecte serotoninergice, cum sunt sumatriptan sau alți triptani, tramadol și triptofan.

În cazuri rare, sindromul serotoninergic a fost raportat la pacienți care au utilizat ISRS concomitent cu medicamente cu efecte serotoninergice. Apariția unei asocieri de simptome, cum sunt agitație, tremor, mioclonii și hipertermie, poate indica dezvoltarea sindromului serotoninergic. În cazul în care apare această simptomatologie, tratamentul cu ISRS și medicamente cu efecte serotoninergice trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat un tratament simptomatic.

Sunătoare

Utilizarea concomitentă a ISRS cu preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate determina creșterea incidenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.5).

Simptome de întrerupere observate la oprirea tratamentului

Simptomele de întrerupere la oprirea tratamentului sunt frecvente, în special dacă întreruperea este bruscă (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, evenimentele adverse raportate la oprirea tratamentului au apărut la aproximativ 25% dintre pacienții tratați cu escitalopram și la 15% dintre cei cărora li s-a administrat placebo.

Riscul apariției simptomelor de întrerupere poate depinde de câțiva factori, care includ durata terapiei, doza administrată și ritmul de reducere a dozelor. Reacțiile cel mai frecvent raportate au fost: amețeli, tulburări senzoriale (incluzând parestezii și senzații de șoc electric), tulburări ale somnului (incluzând insomnie și vise intense), agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, confuzie, transpirații, cefalee, diaree, palpitații, instabilitate emoțională, iritabilitate și tulburări de vedere. În general, aceste simptome sunt de intensitate ușoară până la moderată, deși, la unii pacienți pot fi severe ca intensitate.

Aceste simptome apar, de obicei, în cursul primelor câteva zile după întreruperea tratamentului, dar au existat raportări foarte rare privind astfel de simptome la pacienții care au omis o doză în mod accidental.

În general, aceste simptome sunt autolimitante și dispar în decurs de 2 săptămâni, deși, la unele persoane, se pot prelungi (2-3 luni sau mai mult). Ca urmare, se recomandă ca la oprirea tratamentului, doza de escitalopram să se reducă treptat, pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni, în funcție de nevoile pacientului (vezi pct. 4.2 „Simptome de întrerupere observate la oprirea tratamentului”).

Boală coronariană

Din cauza experienței clinice limitate, se recomandă precauție la pacienții cu boală cardiacă coronariană (vezi pct. 5.3).

Prelungire a intervalului QT

S-a constatat că administrarea de escitalopram determină prelungirea intervalului QT, un efect dependent de doza de medicament. Cazuri de prelungire a intervalului QT și de aritmie ventriculară, incluzând torsada vârfurilor, au fost raportate în perioada de după punerea pe piață, predominant la pacienți de sex feminin cu hipopotasemie sau cu prelungire a intervalului QT preexistentă sau cu alte afecțiuni cardiace (vezi pct. 4.3, 4.5, 4.8, 4.9, și 5.1).

Se recomandă prudență la pacienții cu bradicardie semnificativă sau la pacienții cu infarct miocardic acut recent sau cu insuficiență cardiacă decompensată.

Tulburările electrolitice, cum sunt hipopotasemia și hipomagneziemia, cresc riscul de aritmii maligne și, ca urmare, aceste tulburări trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu escitalopram.

Dacă pacienții cu afecțiune cardiacă stabilizată din punct de vedere clinic sunt tratați cu escitalopram, trebuie luată în considerare efectuarea unui ECG înainte de începerea tratamentului.

Dacă pe parcursul tratamentului cu escitalopram apar semne de aritmie cardiacă, atunci tratamentul cu escitalopram trebuie întrerupt și trebuie efectuată o ECG.



Glaucom cu unghi închis

ISRS, inclusiv escitalopramul, pot influența dilatarea pupilei, determinând midriază. Acest efect midriatic are potențialul de a reduce unghiul ocular, ducând la creșterea presiunii intraoculare și la apariția glaucomului cu unghi închis, în special la pacienții cu predispoziție. Prin urmare, escitalopramul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu glaucom cu unghi închis sau cu istoric de glaucom.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Asocieri contraindicate

IMAO neselectivi ireversibili

S-au raportat cazuri de reacții adverse grave la pacienții tratați cu ISRS în asociere cu un inhibitor neselectiv ireversibil al monoaminoxidazei (IMAO) și la pacienții la care tratamentul cu IMAO a fost inițiat la scurt timp după întreruperea tratamentului cu ISRS (vezi pct 4.3). În unele cazuri, pacienții au dezvoltat sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.8).

Este contraindicată administrarea escitalopramului în asociere cu IMAO neselectivi, ireversibili. Tratamentul cu escitalopram poate fi inițiat la 14 zile după încetarea tratamentului cu un IMAO ireversibil. Este necesară o perioadă de cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului cu escitalopram, înainte de a începe tratamentul cu un IMAO neselectiv, ireversibil.

Inhibitor MAO-A selectiv, reversibil (moclobemidă)

Din cauza riscului de apariție a sindromului serotoninergic, asocierea de escitalopram cu un inhibitor de MAO-A, cum este moclobemida, este contraindicată (vezi pct. 4.3). Dacă o astfel de asociere se dovedește a fi necesară, tratamentul trebuie inițiat cu doza minimă recomandată și se va institui monitorizarea clinică.

Inhibitor MAO neselectiv, reversibil (linezolid)

Antibioticul linezolid este un inhibitor reversibil neselectiv al MAO și nu trebuie administrat pacienților tratați cu escitalopram. Dacă administrarea concomitentă se dovedește a fi absolut necesară, medicamentele trebuie administrate la dozele minime recomandate, sub supraveghere medicală strictă (vezi pct. 4.3).

Inhibitor MAO-B selectiv, ireversibil (selegilină)

Asocierea cu selegilină (un inhibitor MAO-B ireversibil) necesită precauție, din cauza riscului dezvoltării sindromului serotoninergic. Dozele de selegilină de până la 10 mg pe zi au fost administrate concomitent în siguranță cu citalopram racemic.

Prelungire a intervalului QT

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacocinetice și farmacodinamice între escitalopram administrat concomitent cu medicamente care prelungește intervalul QT. Nu poate fi exclus un efect cumulativ al escitalopramului și al acestor medicamente. Din acest motiv, este contraindicată administrarea concomitentă de escitalopram cu medicamente care prelungește intervalul QT, cum sunt antiaritmice din clasele IA și III, antipsihotice (de exemplu, derivați de fenotiazină, pimozidă, haloperidol), antidepressive triciclice, anumite substanțe antimicrobiene (de exemplu sparfloxacină, moxifloxacină, eritromicină administrată i.v., pentamidină, antimalarice în special halofantrină), anumite antihistaminice (de exemplu, astemizol, mizolastină).

Asocieri care necesită precauție la utilizare

Medicamente serotoninergice

Administrarea concomitentă cu medicamente serotoninergice (de exemplu tramadol, sumatriptan și alți triptani) poate determina sindrom serotoninergic.



Medicamente care scad pragul convulsivant

ISRS pot scădea pragul convulsivant. Sunt necesare precauții la utilizarea concomitentă cu alte medicamente care pot să scadă pragul convulsivant [de exemplu, antidepressivele (triciclice, ISRS), neurolepticele (fenotiazine, tioxantene și butirofenone), mefloquina, bupropiona și tramadolul].

Litiu, triptofan

S-a raportat intensificarea efectelor în cazul utilizării concomitente de ISRS cu litiu sau triptofan; ca urmare, trebuie luate măsuri de precauție, în cazul administrării concomitente a ISRS cu aceste medicamente.

Sunătoare

Utilizarea concomitentă de ISRS cu preparate din plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate duce la creșterea incidenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).

Hemoragie

În cazul utilizării concomitente de escitalopram cu anticoagulante orale poate să apară modificarea efectului anticoagulant. La pacienții tratați cu anticoagulante orale trebuie monitorizată cu atenție coagularea, la inițierea sau întreruperea tratamentului cu escitalopram (vezi pct. 4.4). Utilizarea concomitentă de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) poate crește tendința de sângerare (vezi pct. 4.4).

Alcool etilic

Nu este de așteptat nicio interacțiune farmacodinamică sau farmacocinetică între escitalopram și alcoolul etilic. Totuși, similar celorlalte medicamente cu efecte psihotrope, nu este recomandabil consumul de alcool etilic în cursul tratamentului cu escitalopram.

Medicamente care induc hipopotasemie / hipomagneziemie

Este necesară precauție în cazul utilizării concomitente de medicamente care induc hipopotasemie / hipomagneziemie, deoarece în aceste situații crește riscul de aritmii maligne (vezi pct 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Influența altor medicamente asupra farmacocineticii escitalopramului

Metabolizarea escitalopramului se face, în principal, prin intermediul CYP2C19. În măsură mai mică pot contribui și CYP3A4 și CYP2D6. Metabolizarea metabolitului principal, S-DCT (escitalopram demetilat) pare să fie catalizată parțial de CYP2D6.

Administrarea concomitentă de escitalopram cu omeprazol 30 mg o dată pe zi (un inhibitor al CYP2C19) duce la o creștere moderată (cu aproximativ 50%) a concentrației plasmatice de escitalopram.

Adminstrarea concomitentă de escitalopram cu cimetidină 400 mg de două ori pe zi (inhibitor enzimatic general cu potență moderată) duce la o creștere moderată (cu aproximativ 70%) a concentrației plasmatice de escitalopram. Se recomandă prudență la administrarea concomitentă de escitalopram cu cimetidină. Poate fi necesară ajustarea dozelor.

Ca urmare, trebuie luate măsuri de precauție în cazul utilizării concomitente cu inhibitori ai CYP2C19 (de exemplu, omeprazol, esomeprazol, fluvoxamină, lansoprazol și ticlopidină) sau cimetidină. Pe baza monitorizării reacțiilor adverse apărute în cazul tratamentului concomitent, poate fi necesară o reducere a dozelor de escitalopram.

Efectul escitalopramului asupra farmacocineticii altor medicamente

Escitalopramul este un inhibitor al enzimei CYP2D6. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de escitalopram cu medicamente a căror metabolizare este mediată în principal de această enzimă și au un indice terapeutic îngust, de exemplu flecainida, propafenona și metoprololul (când sunt utilizate în tratamentul insuficienței cardiace) sau cu unele medicamente care acționează la nivelul SNC și sunt metabolizate în principal de CYP2D6, de exemplu: medicamente antidepressive,

cum sunt desipramina, clomipramina și nortriptilina sau antipsihotice, cum sunt risperidona, tioridazina și haloperidolul. Poate fi necesară ajustarea dozelor.



Administrarea concomitentă cu desipramină sau metoprolol determină, în ambele cazuri, dublarea concentrațiilor plasmatice ale celor două substraturi CYP2D6.

De asemenea, studiile *in vitro* au demonstrat că escitalopramul poate determina o ușoară inhibare a CYP2C19. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente cu medicamente metabolizate prin intermediul CYP2C19.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru escitalopram sunt disponibile date clinice limitate privind expunerea în timpul sarcinii.

Studiile la animale au arătat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct 5.3). Escitalopramul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar și numai după o evaluare atentă a raportului risc/ beneficiu.

Nou-născuții trebuie supravegheați dacă mama a continuat să utilizeze escitalopram în ultima perioadă de sarcină, în special în trimestrul al treilea. Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului în timpul sarcinii.

În cazul administrării de ISRS/INRS la gravide, în ultima perioadă de sarcină, s-au raportat următoarele simptome la nou-născut: detresă respiratorie, cianoză, apnee, convulsii, instabilitate a temperaturii, dificultăți la hrănire, vărsături, hipoglicemie, hipertonie musculară, hipotonie musculară, accentuarea reflexelor, tremor, agitație, iritabilitate, letargie, plâns continuu, somnolență și dificultăți la adormire. Aceste simptome pot fi determinate fie de efectul serotoninergic, fie de simptomele de întrerupere a tratamentului. În majoritatea cazurilor, complicațiile survin imediat sau curând (<24 ore) după naștere.

Datele epidemiologice au arătat că utilizarea ISRS în timpul sarcinii, mai ales în ultima perioadă a sarcinii, poate crește riscul de hipertensiune pulmonară persistentă la nou-născut (HPPNN). Riscul observat a fost de aproximativ 5 cazuri la 1000 de sarcini. În populația generală apar 1 până la 2 cazuri de HPPNN la 1000 de sarcini.

Alăptare

Este de așteptat ca escitalopramul să fie excretat în laptele matern. În consecință, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Date provenite din studiile efectuate la animale au evidențiat faptul că escitalopramul poate modifica calitatea spermei. Raportările de caz pentru unele ISRS au arătat că efectele asupra calității spermei la om sunt reversibile.

Până în prezent, nu s-a observat un impact asupra fertilității la om.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Deși nu s-a dovedit că escitalopramul influențează capacitățile intelectuale sau performanțele psihomotorii, orice medicament psihoactiv poate influența capacitatea de luare a deciziilor sau îndemânarea. Pacienții trebuie avertizați cu privire la riscul potențial de influențare a capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt mai frecvente în prima sau în a doua săptămână de tratament și, de obicei, scad în intensitate și frecvență pe parcursul continuării tratamentului.



Tabel cuprinzând reacții adverse

Reacțiile adverse cunoscute pentru ISRS și raportate, de asemenea, pentru escitalopram fie în cadrul studiilor clinice controlate, fie ca evenimente adverse raportate spontan după punerea pe piață a medicamentului, sunt prezentate mai jos clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt cele din studiile clinice; acestea nu sunt corectate cu placebo. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$), foarte rare ($\leq 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatic	Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții anafilactice
Tulburări endocrine	Cu frecvență necunoscută	Secreție inadecvată de ADH
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scădere a apetitului alimentar, creștere a apetitului alimentar, creștere în greutate
	Mai puțin frecvente	Scădere în greutate
	Cu frecvență necunoscută	Hiponatremie, anorexie ²
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate, neliniște, vise anormale Femei și bărbați: scădere a libidoului Femei: anorgasmie
	Mai puțin frecvente	Bruxism, agitație, nervozitate, atac de panică, stare de confuzie
	Rare	Agresivitate, depersonalizare, halucinații
	Cu frecvență necunoscută	Episod maniaco, idee suicidară, comportament suicidar ¹
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Insomnie, somnolență, amețeli, paretezii, tremor
	Mai puțin frecvente	Tulburări ale gustului, tulburări de somn, sincopă
	Rare	Sindrom serotoninergic
	Cu frecvență necunoscută	Diskinezie, tulburări de mișcare, convulsii, neliniște psihomotorie/acetizie ²
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Midriază, tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Tahicardie
	Rare	Bradycardie
	Cu frecvență necunoscută	Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă Aritmie ventriculară, incluzând torsada vârfurilor.
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și	Frecvente	Sinuzită, căscat

mediastinale		
	Mai puțin frecvente	Epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Diaree, constipație, vărsături, xerostomie
	Mai puțin frecvente	Hemoragii gastro-intestinale (incluzând hemoragii rectale)
Tulburări hepato-biliare	Cu frecvență necunoscută	Hepatită, valori anormale ale testelor funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Creștere a sudorației
	Mai puțin frecvente	Urticarie, alopecie, erupții cutanate tranzitorii, prurit
	Cu frecvență necunoscută	Echimoze, angioedem
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osos	Frecvente	Artralgii, mialgii
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cu frecvență necunoscută	Retenție urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Frecvente	Bărbați: tulburări de ejaculare, impotență
	Mai puțin frecvente	Femei: metroragie, menoragie
	Cu frecvență necunoscută	Galactoree Bărbați: priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate, febră
	Mai puțin frecvente	Edeme



¹ În timpul sau la scurt timp după încetarea tratamentului cu escitalopram, s-au raportat cazuri de ideeație suicidară și comportamente de tip suicidar (vezi pct. 4.4).

² Aceste evenimente au fost raportate pentru clasa terapeutică ISRS.

Prelungire a intervalului QT

În perioada de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QT și de aritmie ventriculară, incluzând torsada vârfurilor, predominant la pacienții de sex feminin cu hipopotasemie, prelungire preexistentă a intervalului QT sau alte afecțiuni cardiace (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5, 4.9, și 5.1).

Efecte de clasă

Studii epidemiologice, efectuate în principal la pacienți de 50 de ani și peste, au arătat un risc crescut de fracturi osoase la pacienții tratați concomitent cu ISRS sau antidepressive triciclice. Mecanismul care determină acest risc nu este cunoscut.

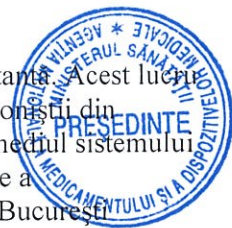
Simptome de întrerupere observate la oprirea tratamentului

De regulă, oprirea tratamentului cu ISRS/INRS (în special când se face brusc) duce la apariția simptomelor de întrerupere. Reacțiile raportate cel mai frecvent sunt: amețeli, tulburări senzoriale (incluzând parestezii și senzații de șoc electric), tulburări ale somnului (incluzând insomnie și vise intense), agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, confuzie, transpirații, cefalee, diaree, palpitații, instabilitate emoțională, iritabilitate și tulburări de vedere.

În general, aceste evenimente sunt ușoare până la moderate și sunt autolimitante, totuși la unii pacienți pot fi mai severe și/sau cu durată mai lungă. Ca urmare, în cazul în care tratamentul cu escitalopram nu mai este necesar, întreruperea trebuie efectuată prin reducerea treptată a dozelor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro.



4.9. Supradozaj

Toxicitate

Datele clinice privind supradozajul cu escitalopram sunt limitate și multe cazuri implică supradozaj cu alte medicamente administrate concomitent. În majoritatea cazurilor, au fost raportate simptome ușoare sau chiar nu au existat simptome. Au fost rar raportate cazuri letale de supradozaj cu escitalopram administrat în monoterapie; în majoritatea cazurilor a fost implicat supradozaj și cu alte medicamente, utilizate concomitent. Au fost utilizate doze de escitalopram cuprinse între 400 și 800 mg, administrat în monoterapie, fără niciun simptom sever.

Simptome

Simptomele raportate în caz de supradozaj cu escitalopram includ simptome legate în principal de sistemul nervos central (variind de la amețeli, tremor și agitație, cazuri rare de sindrom serotoninergic, convulsii și comă), de tractul gastro-intestinal (greață/vărsături), de aparatul cardiovascular (hipotensiune arterială, tahicardie, prelungire a intervalului QT și aritmie) și de echilibrul hidroelectrolitic, (hipopotasemie, hiponatremie).

Abordare terapeutică

Nu există antidot specific. Se va asigura permeabilitatea căilor respiratorii, oxigenarea adecvată și monitorizarea funcției respiratorii. Trebuie luate în considerare lavajul gastric și utilizarea de cărbune activat. Lavajul gastric trebuie efectuat cât mai curând după ingestia orală a medicamentului. Se recomandă monitorizarea cardiacă și a semnelor vitale, împreună cu măsuri generale de tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

În caz de supradozaj, este recomandată monitorizarea ECG la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă/bradiaritmie, la pacienții care utilizează concomitent medicamente care prelungesc intervalul QT sau la pacienții cu disfuncții metabolice, de exemplu cei cu insuficiență hepatică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidepresive, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, codul ATC: N06AB10

Mecanism de acțiune

Escitalopramul este un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (5-HT) cu afinitate mare pentru situsurile principale de legare. De asemenea, se leagă și la nivelul situsul alosteric al transportatorului serotoninei, cu o afinitate de 1000 de ori mai mică.

Escitalopramul nu are sau are o afinitate mică pentru o serie de receptori, incluzând receptori 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ și D₂, receptori adrenergici α_1 -, α_2 -, β -, receptori histaminergici H₁, receptori colinergici muscarinici, receptori benzodiazepinici și opioizi.

Inhibarea recaptării 5-HT este singurul mecanism probabil de acțiune care explică efectele farmacologice și clinice ale escitalopramului.

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu dublu orb, placebo controlat, care a implicat monitorizare ECG, efectuat la voluntari sănătoși, modificarea valorii intervalului QT față de valoarea inițială (a fost aplicată corecție Fridericia) a fost de 4,3 milisecunde (Î 90%: 2,2-6,4) în cazul administrării dozei de 10 mg pe zi și de 10,7 milisecunde (Î 90%: 8,6-12,8) în cazul administrării dozei mai mari decât cea terapeutică de 30 mg pe zi (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 și 4.9).

Eficacitate clinică

Episoade de depresie majoră

Escitalopramul s-a dovedit eficace în tratamentul de fază acută al episoadelor de depresie majoră în trei din patru studii de tip dublu-orb, controlate cu placebo, cu durată scurtă (8 săptămâni). Într-un studiu privind profilaxia recăderilor, de lungă durată, 274 de pacienți care au răspuns pe parcursul fazei inițiale de studiu deschis cu durată de 8 săptămâni, la tratamentul cu escitalopram administrat în doze de 10 mg sau 20 mg pe zi, au fost repartizați randomizat în grupul pentru continuarea tratamentului cu escitalopram în aceeași doză sau în grupul la care s-a administrat placebo, timp de până la 36 de săptămâni. În acest studiu, în timpul celor 36 de săptămâni, pacienții tratați în continuare cu escitalopram au avut o perioadă semnificativ mai mare până la apariția recidivei, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

Tulburări de anxietate socială

În cazul tulburărilor de anxietate socială, escitalopramul a fost eficace atât în trei studii cu durată scurtă (12 săptămâni), cât și într-un studiu cu o durată de 6 luni cu privire la prevenirea recăderilor. Într-un studiu de stabilire a dozei, cu durată de 24 săptămâni, a fost demonstrată eficacitatea dozelor de 5, 10 și 20 mg escitalopram.

Tulburări de anxietate generalizată

Escitalopramul administrat în doze de 10 și 20 mg pe zi a fost eficace în patru din patru studii controlate cu placebo.

În totalitatea datelor colectate din trei studii cu protocol similar, care au comparat 421 pacienți tratați cu escitalopram cu 419 pacienți cărora li s-a administrat placebo, 47,5%, respectiv 28,9% persoane au răspuns și 37,1%, respectiv 20,8% au prezentat recăderi. Efectul susținut a fost remarcat din săptămâna 1.

Menținerea eficacității dozei de 20 mg escitalopram pe zi a fost demonstrată în cadrul unui studiu randomizat cu privire la menținerea eficacității, care s-a desfășurat pe o perioadă de 24 până la 76 săptămâni, care a inclus 373 de pacienți care au răspuns în cursul primelor 12 săptămâni de tratament deschis.

Tulburări obsesiv-compulsive

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, după 12 săptămâni, pacienții tratați cu escitalopram 20 mg pe zi au fost separați de cei la care s-a administrat placebo în funcție de scorul total Y-BOCS. După 24 săptămâni, atât pacienții tratați cu doza de escitalopram 10 mg pe zi cât și cei tratați cu doza de escitalopram 20 mg pe zi au avut rezultate superioare comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

Prevenirea recăderilor a fost demonstrată pentru dozele de escitalopram de 10 mg și 20 mg pe zi la pacienții care au răspuns la tratamentul cu escitalopram în cadrul unei perioade de studiu deschis cu durată de 16-săptămâni și care au fost incluși ulterior într-un studiu randomizat placebo-controlat, dublu-orb, cu durată de 24 săptămâni.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția este aproape completă și este independentă de ingestia de alimente. [Timpul mediu până la atingerea concentrației plasmatice maxime (valoarea medie a T_{max}) este de 4 ore după administrarea de doze repetate]. Similar citalopramului racemic, biodisponibilitatea absolută a escitalopramului este de așteptat să fie de aproximativ 80%.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție (V_{dF}) după administrarea orală este de aproximativ 12 până la 26 l/kg. Legarea de proteinele plasmatică este sub 80% atât pentru escitalopram, cât și pentru principalii săi metaboliți.



Metabolizare

Escitalopramul este metabolizat la nivel hepatic în metaboliții escitalopram demetilat și escitalopram didemetilat. Ambii metaboliți sunt activi din punct de vedere farmacologic. Alternativ, azotul poate fi oxidat, formând metabolitul N-oxid. Atât substanța nemodificată cât și metaboliții se excretă parțial sub formă de glucuronoconjugăți. După administrarea de doze repetate, concentrațiile plasmatică medii ale metaboliților dimetil și di-dimetil reprezintă, de regulă, 28-31% respectiv <5% din concentrația plasmatică a escitalopramului.

Metabolizarea escitalopramului la metabolitul escitalopram demetil este mediată în principal prin intermediul CYP2C19. Este posibilă și o oarecare contribuție a enzimelor CYP3A4 și CYP2D6.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2\beta}$) după administrarea de doze repetate este de aproximativ 30 de ore, iar clearance-ul plasmatic după administrare orală (Cl_{oral}) este de aproximativ 0,6 l/min. Metaboliții principali au un timp de înjumătățire plasmatică semnificativ mai mare. Se consideră că escitalopramul și metaboliții principali se elimină atât pe cale hepatică (prin metabolizare), cât și pe cale renală, astfel că cea mare parte din doză se excretă sub formă de metaboliți în urină.

Liniaritate

Farmacocinetica este liniară. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru sunt atinse după aproximativ 1 săptămână. Concentrațiile plasmatică medii la starea de echilibru sunt de aproximativ 50 nmol/l (variază între 20 și 125 nmol/l) și sunt atinse după administrarea unei doze zilnice de 10 mg.

Pacienți vârstnici (cu vârsta >65 ani)

Se presupune că escitalopramul este eliminat mai lent la pacienții vârstnici, comparativ cu pacienții mai tineri. La voluntarii vârstnici sănătoși, aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) este cu aproximativ 50% mai mare față de voluntarii tineri sănătoși (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasele A și B Child-Pough), timpul de înjumătățire plasmatică al escitalopramului a fost de aproximativ două ori mai mare și expunerea a fost cu aproximativ 60% mai mare, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu funcție renală redusă (Cl_{cr} 10-53 ml/min), pentru citalopramul racemic s-au observat valori mai mari ale timpului de înjumătățire plasmatică și o creștere ușoară a expunerii. Nu au fost studiate concentrațiile plasmatică ale metaboliților, dar acestea pot fi crescute (vezi pct. 4.2).

Polimorfism

S-a observat faptul că la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2C19, concentrațiile plasmatică ale escitalopramului au fost de două ori mai mari decât cele obținute la metabolizatorii rapizi. Nu au fost observate modificări semnificative ale expunerii în cazul metabolizatorilor lenți prin intermediul CYP2D6 (vezi pct. 4.2).

5.3. Date preclinice de siguranță

Pentru escitalopram nu s-a efectuat o baterie convențională completă de studii preclinice, deoarece studiile toxicocinetice și toxicologice cu escitalopram și citalopram efectuate la șobolan au indicat profile similare. Ca urmare, informațiile obținute în cazul administrării de citalopram pot fi extrapolate la escitalopram.

În studiile toxicologice comparative efectuate la șobolani, escitalopramul și citalopramul au determinat toxicitate cardiacă, incluzând insuficiență cardiacă congestivă, după câteva săptămâni de tratament,



atunci când s-au utilizat doze care au dus la toxicitate generală. Cardiotoxicitatea pare să se coreleze mai degrabă cu concentrațiile plasmatice maxime decât cu expunerea sistemică (ASC). Concentrațiile plasmatice maxime la o valoare fără reacții adverse au fost mai mari (de 8 ori) comparativ cu cele atinse în practica clinică, în timp ce valorile ASC pentru escitalopram a fost numai de 3-4 ori mai mari decât valorile obținute în practica clinică. Valorile ASC pentru enantiomerul S al citalopramului au fost de 6-7 ori mai mari decât cele atinse în cazul practicii clinice.

Aceste rezultate sunt probabil determinate de influența exagerată asupra aminelor biogene, adică sunt secundare efectelor farmacologice principale, rezultând efecte hemodinamice (reducere a fluxului coronarian) și ischemie. Totuși, mecanismul exact al cardiotoxicității la șobolan nu este clar. Experiența clinică cu citalopram și cea din studiile clinice cu escitalopram nu evidențiază că aceste rezultate au corelare clinică.

La șobolan, după tratamentul de lungă durată cu escitalopram și citalopram, s-a observat o creștere a conținutului de fosfolipide în unele țesuturi, de exemplu la nivelul plămânului, epididimului și ficatului. Modificările observate în epididim și ficat au fost observate la expuneri similare cu cele atinse la om. Efectul este reversibil după întreruperea tratamentului. Acumularea de fosfolipide (fosfolipidoză) a fost observată la animale în cazul utilizării mai multor medicamente cu caracter cationic amfifilic. Nu se știe dacă acest fenomen are relevanță semnificativă la om.

În studiile de toxicitate cu privire la dezvoltare efectuate la șobolan au fost observate efecte embriotoxice (reducere a greutății fetoșilor și întârziere reversibilă a osificării) la expuneri (exprimate prin ASC) care depășesc expunerile atinse în timpul utilizării clinice. Nu s-a observat o creștere a frecvenței malformațiilor congenitale. Un studiu efectuat pre-natal și post-natal a indicat o supraviețuire redusă în cursul perioadei de alăptare pentru expuneri (exprimate prin ASC) care depășesc expunerile atinse în cursul utilizării clinice.

Date provenite din studiile efectuate la animale arată că citalopramul induce o reducere a fertilității și a numărului de sarcini, reducere a numărului de nidații și anomalii ale spermatozoizilor la expuneri care depășesc expunerile atinse în cursul utilizării clinice la om.

Pentru escitalopram nu există date disponibile referitoare la aceste aspecte ale fertilității la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal
Talc
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză 2910
Macrogol 400
Dioxid de titan (E 171)

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

2 ani

6.4. Precauții speciale pentru păstrare



A se păstra la temperatura sub 30° C.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt disponibile în cutii cu blistere din PVC- PVDC/ Aluminiu care conțin 10, 14, 20, 28, 50, 56, 98, 100 și 250 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu sunt cerințe speciale pentru eliminare. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului, nr. 1, 707410 Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7164/2014/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Noiembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2014