

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Escitalopram Genedec 10 mg comprimidos orodispersíveis
Escitalopram Genedec 20 mg comprimidos orodispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Escitalopram Genedec 10 mg: Cada comprimido contém 10 mg de escitalopram, equivalente a 12,77 mg de oxalato de escitalopram
Escitalopram Genedec 20 mg: Cada comprimido contém 20 mg de escitalopram, equivalente a 25,54 mg de oxalato de escitalopram

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido de 10 mg contém 8 mg de aspartamo.
Cada comprimido de 20 mg contém 16 mg de aspartamo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido orodispersível, branco, oblongo e ranhurado numa das faces.

A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de episódios depressivos major
Tratamento de perturbações de pânico com ou sem agorafobia
Tratamento da perturbação da ansiedade social (fobia social)
Tratamento da perturbação da ansiedade generalizada
Tratamento da perturbação obsessiva-compulsiva

4.2 Posologia e modo de administração

Não foi demonstrada a segurança de doses diárias superiores a 20 mg.

Modo de administração

Escitalopram Genedec é administrado numa dose diária única e pode ser tomado com ou sem alimentos. O comprimido deve ser colocado na língua, onde se desfaz rapidamente,

podendo ser engolido sem água. O comprimido orodispersível é frágil e deve ser manuseado com cuidado.

O comprimido orodispersível de escitalopram é equivalente aos comprimidos revestidos por película de escitalopram, com uma taxa e extensão de absorção semelhantes. Possui a mesma dosagem e frequência de administração que os comprimidos revestidos por película de escitalopram. Os comprimidos orodispersíveis de escitalopram podem ser utilizados como alternativa aos comprimidos revestidos por película de escitalopram.

Posologia

Episódios depressivos major

A dose habitual é de 10 mg uma vez por dia. Dependendo da resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada até um máximo de 20 mg por dia.

Normalmente, são necessárias 2-4 semanas para obter uma resposta antidepressiva. Depois do desaparecimento dos sintomas, é necessário um tratamento de 6 meses, pelo menos, para a consolidação da resposta.

Perturbações de pânico com ou sem agorafobia

É recomendada uma dose inicial de 5 mg na primeira semana, antes de aumentar a dose para 10 mg por dia. A dose pode ainda ser aumentada até um máximo de 20 mg por dia, dependendo da resposta individual do doente.

A eficácia máxima é obtida após 3 meses aproximadamente. O tratamento dura vários meses.

Perturbação da ansiedade social

A dose habitual é de 10 mg uma vez por dia. Normalmente, são necessárias 2-4 semanas para obter o alívio dos sintomas. Dependendo da resposta individual do doente, a dose pode ser consequentemente reduzida para 5 mg ou aumentada até um máximo de 20 mg por dia.

A perturbação da ansiedade social é uma doença de carácter crónico, e é recomendado um tratamento durante 12 semanas para consolidar a resposta. O tratamento a longo prazo de doentes que responderam à terapêutica foi estudado durante 6 meses e pode ser considerado, a nível individual, como uma prevenção da recaída. Os benefícios do tratamento devem ser reavaliados em intervalos regulares.

A perturbação da ansiedade social é uma terminologia de diagnóstico bem definida de uma doença específica que não deve ser confundida com timidez excessiva. A terapêutica farmacológica só está indicada, se a perturbação interferir significativamente com as atividades profissionais e sociais.

Não foi avaliado o posicionamento deste tratamento, comparativamente à terapêutica comportamental cognitiva. A terapêutica farmacológica faz parte de uma estratégia terapêutica global.

Perturbação da ansiedade generalizada

A dose inicial é de 10 mg uma vez por dia. Dependendo da resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada até um máximo de 20 mg por dia.

O tratamento a longo prazo de doentes que responderam à terapêutica de 20 mg por dia foi estudado, pelo menos, durante 6 meses. Os benefícios do tratamento e a dose devem ser reavaliados em intervalos regulares (ver secção 5.1).

Perturbação obsessivo-compulsiva

A dose inicial é de 10 mg uma vez por dia. Dependendo da resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada até um máximo de 20 mg por dia.

Como a perturbação obsessivo-compulsiva (POC) é uma doença crónica, os doentes devem ser tratados durante um período suficiente para assegurar a total ausência de sintomas.

Os benefícios do tratamento e a dose devem ser reavaliados em intervalos regulares (ver secção 5.1).

Doentes idosos (> 65 anos de idade)

A dose inicial é de 5 mg uma vez por dia. Dependendo da resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada para 10 mg por dia (ver secção 5.2).

A eficácia do escitalopram, no tratamento da perturbação da ansiedade social, não foi estudada em doentes idosos.

População pediátrica

Escitalopram Genedec não deve ser utilizado no tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.4).

Função renal diminuída

Não é necessário qualquer ajuste na dosagem para os doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. É aconselhada precaução nos doentes com uma função renal gravemente diminuída (CLCR inferior a 30 ml/minuto) (ver secção 5.2).

Função hepática diminuída

É recomendada uma dose inicial de 5 mg por dia, nas primeiras duas semanas de tratamento, para os doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada. Dependendo da resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada até um máximo de 10 mg por dia. É recomendada precaução e uma titulação da dose especialmente cuidadosa, no caso de doentes com uma função hepática gravemente diminuída (ver secção 5.2).

Fracos metabolizadores do CYP2C19

Para os doentes que se sabe serem fracos metabolizadores no que se refere ao CYP2C19, é recomendada uma dose inicial de 5 mg por dia nas primeiras duas semanas de tratamento.

Dependendo da resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada para 10 mg por dia (ver secção 5.2).

Sintomas de descontinuação observados aquando da interrupção do tratamento

Deve ser evitada uma descontinuação abrupta. Quando o tratamento com escitalopram é interrompido, a dose deve ser reduzida gradualmente durante um período mínimo de uma a duas semanas, para reduzir o risco de sintomas de descontinuação (ver secções 4.4 e 4.8). Se ocorrerem sintomas intoleráveis após uma redução da dose ou após a descontinuação do tratamento, pode considerar-se a hipótese de retomar a dose prescrita anteriormente. Subsequentemente, o médico pode continuar a reduzir a dose, mas a um ritmo mais gradual.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

O tratamento concomitante com inibidores não seletivos e irreversíveis da monoamina oxidase (inibidores da MAO) é contraindicado devido ao risco de síndrome da serotonina com agitação, tremores, hipertermia, etc. (ver secção 4.5).

A combinação de escitalopram com inibidores reversíveis da MAO-A (como por exemplo, a moclobemida) ou com o inibidor não seletivo reversível da MAO linezolida é contraindicado devido ao risco de aparecimento da síndrome da serotonina (ver secção 4.5). O escitalopram está contraindicado em doentes com um conhecido prolongamento do intervalo QT ou síndrome de QT prolongado congénito.

O escitalopram está contraindicado juntamente com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As seguintes advertências e precauções especiais aplicam-se à classe terapêutica dos ISRS (Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina).

População pediátrica

O escitalopram não deve ser utilizado no tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Foram observados mais frequentemente comportamentos relacionados com o suicídio (tentativa de suicídio e ideias suicidas) e hostilidade (predominantemente, agressão, comportamento de oposição e fúria) nos ensaios clínicos realizados em crianças e adolescentes tratados com antidepressivos, comparativamente aos que foram tratados com placebo. No entanto, caso se decida avançar com o tratamento, com base na

necessidade clínica, o doente deve ser cuidadosamente vigiado em relação ao aparecimento de sintomas suicidas. Além disso, não existem dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes, relativamente ao crescimento, maturação e desenvolvimento cognitivo e comportamental.

Ansiedade paradoxal

Alguns doentes com perturbação de pânico podem sentir sintomas de maior ansiedade, no início do tratamento com antidepressivos. Esta reação paradoxal desaparece normalmente passadas duas semanas, durante o tratamento continuado. Recomenda-se uma dose inicial baixa para reduzir a probabilidade de um efeito ansiogénico (ver secção 4.2).

Convulsões

O escitalopram deve ser descontinuado, se um doente tiver convulsões pela primeira vez, ou se houver um aumento na frequência das convulsões (em doentes com um diagnóstico anterior de epilepsia). Os ISRS devem ser evitados em doentes com epilepsia instável, e os doentes com epilepsia controlada devem ser cuidadosamente vigiados.

Mania

Os ISRS devem ser utilizados com precaução nos doentes com história de mania/hipomania. Os ISRS devem ser descontinuados em qualquer doente que entre em fase maníaca.

Diabetes

Nos doentes com diabetes, o tratamento com um ISRS pode alterar o controlo glicémico (hipoglicemia ou hiperglicemia). Pode ser necessário ajustar as doses de insulina e/ou medicamentos hipoglicémicos orais.

Suicídio/ideação suicida ou agravamento clínico

A depressão está associada a um risco acrescido de ideias suicidas, autoagressividade e suicídio (acontecimentos relacionados com o suicídio). Este risco persiste até ocorrer uma remissão significativa. Como pode não haver melhoria nas primeiras semanas ou nas seguintes semanas do tratamento, os doentes devem ser cuidadosamente vigiados até se verificar tal melhoria. De acordo com a prática clínica geral, o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais de recuperação.

Outros distúrbios psiquiátricos, para os quais o escitalopram é prescrito, também podem estar associados a um risco acrescido de acontecimentos relacionados com o suicídio. Além disso, estas situações podem ser comórbidas com as perturbações depressivas major. Por conseguinte, devem ser tomadas as mesmas precauções que se têm com a terapêutica de doentes com perturbações depressivas major, quando se tratam doentes com outros distúrbios psiquiátricos.

Os doentes com uma história de acontecimentos relacionados com o suicídio, ou que apresentem um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento são conhecidos por apresentarem um maior risco de ter ideação suicida ou de tentativas de suicídio, pelo que devem ser cuidadosamente vigiados durante o tratamento. Uma meta-análise de ensaios clínicos de antidepressivos controlados com placebo, realizada em doentes adultos com distúrbios psiquiátricos, revelou um risco acrescido de

comportamento suicida com os antidepressivos, comparativamente ao placebo, em doentes com idade inferior a 25 anos.

A terapêutica farmacológica deve ser acompanhada por uma supervisão atenta dos doentes e, em particular, dos que apresentam um maior risco, especialmente no início do tratamento e após alterações na posologia. Os doentes (e os profissionais de saúde) devem ser alertados para a necessidade de vigiar qualquer agravamento clínico, comportamento ou ideação suicida e alterações pouco habituais no comportamento, e de procurar imediatamente assistência médica, caso ocorram estes sintomas.

Acatisia/agitação psicomotora

A administração de ISRS/ISRN tem sido associada ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por agitação subjetivamente incómoda ou perturbadora, e uma necessidade de movimento, frequentemente acompanhada por incapacidade de o doente se sentar ou ficar quieto. Esta situação é mais frequente nas primeiras semanas de tratamento. Nos doentes que desenvolvem estes sintomas, pode ser prejudicial aumentar a dose.

Hiponatremia

A hiponatremia, causada provavelmente pela secreção inadequada da hormona antidiurética (SIHAD), tem sido comunicada raramente com o uso de ISRS e, de um modo geral, resolve-se com a descontinuação da terapêutica. Recomenda-se precaução em doentes de risco, tais como idosos ou doentes com cirrose, ou quando utilizado em associação com outros medicamentos que possam causar hiponatremia.

Hemorragia

Tem havido notificações de perturbações hemorrágicas cutâneas, como equimoses e púrpura, associadas à utilização de ISRS. É recomendada precaução em doentes medicados com ISRS, especialmente na utilização concomitante de anticoagulantes orais, de medicamentos conhecidos por afetarem a função plaquetária (por exemplo, antipsicóticos atípicos e fenotiazinas, a maioria dos antidepressivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, e anti-inflamatórios não-esteróides [AINE], ticlopidina e dipiridamol), bem como em doentes com predisposição conhecida para perturbações hemorrágicas.

TEC (terapia eletroconvulsiva)

A experiência clínica de administração concomitante de ISRS e TEC é limitada e, por conseguinte, é recomendada precaução.

Síndrome da serotonina

É recomendada precaução, caso o escitalopram seja utilizado concomitantemente com medicamentos com efeitos serotoninérgicos, tais como o sumatriptano ou outros triptanos, tramadol e triptofano.

Em casos raros, a síndrome da serotonina foi comunicada em doentes que utilizam concomitantemente ISRS com medicamentos serotoninérgicos. A combinação de sintomas, tais como agitação, tremor, mioclonia e hipertermia, pode indicar o desenvolvimento desta situação. Se isso ocorrer, o tratamento com ISRS e medicamentos serotoninérgicos deve ser imediatamente interrompido e iniciado um tratamento sintomático.

Hipericão

O uso concomitante de ISRS e de produtos fitoterapêuticos que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*) pode resultar num aumento da incidência de reações adversas (ver secção 4.5).

Sintomas de descontinuação observados aquando da interrupção do tratamento

Os sintomas de descontinuação quando se interrompe o tratamento são frequentes, especialmente se a descontinuação é feita de forma abrupta (ver secção 4.8). Nos ensaios clínicos, os acontecimentos adversos observados durante a descontinuação do tratamento ocorreram em aproximadamente 25% dos doentes tratados com escitalopram e 15% de doentes a tomar placebo.

O risco de ocorrência de sintomas de descontinuação poderá depender de vários fatores, incluindo a duração e a dose da terapêutica e a taxa de redução da dose. Tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia e sensações de choque elétrico), perturbações do sono (incluindo insónia e sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vômitos, tremor, confusão, sudação, cefaleia, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e perturbações visuais são as reações comunicadas mais frequentemente. Geralmente, estes sintomas são ligeiros a moderados, mas, em certos doentes, podem ser intensos.

Estes sintomas ocorrem geralmente nos primeiros dias da descontinuação do tratamento, mas também têm havido notificações muito raras em doentes que falharam inadvertidamente uma dose do medicamento.

De um modo geral, estes sintomas são autolimitados e desaparecem normalmente em 2 semanas, apesar de, em certos indivíduos, se poderem prolongar (2-3 meses ou mais).

Por conseguinte, é aconselhável que o escitalopram seja reduzido gradualmente, quando o tratamento é descontinuado durante um período de várias semanas ou meses, de acordo com as necessidades do doente (ver “Sintomas de descontinuação observados aquando da interrupção do tratamento”, secção 4.2).

Doença cardíaca coronária

Devido à experiência clínica limitada, é recomendada precaução nos doentes com doenças cardíacas coronárias (ver secção 5.3).

Prolongamento do intervalo QT

Foi demonstrado que o escitalopram causa um prolongamento dependente da dose do intervalo QT. Foram notificados casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular, incluindo torsade de pointes, durante o período de pós-comercialização, predominantemente em doentes do sexo feminino com hipocaliemia ou com um prolongamento preexistente do intervalo QT ou outras doenças cardíacas (ver secções 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 e 5.1).

Recomenda-se precaução em doentes com uma bradicardia significativa ou em doentes com um recente enfarte agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca não compensada.

Distúrbios eletrolíticos, como hipocaliemia e hipomagnesemia, aumentam o risco de arritmias malignas e devem ser corrigidos antes de o tratamento com escitalopram ser iniciado.

Se os doentes com doença cardíaca estável estiverem tratados, deve ser feito um ECG de rotina antes do início do tratamento.

Se ocorrerem sinais de arritmia cardíaca durante o tratamento com escitalopram, o tratamento deve ser retirado e deve ser realizado um ECG.

Glaucoma de Ângulo Fechado

Os ISRS, incluindo o escitalopram, podem ter efeito no tamanho da pupila resultando em midríase. Este efeito midriático tem o potencial de estreitar o ângulo ocular resultando num aumento da pressão intraocular e glaucoma de ângulo fechado, especialmente em doentes predispostos. Por conseguinte, o escitalopram deve ser utilizado com precaução nos doentes com glaucoma de ângulo fechado ou antecedentes de glaucoma.

Disfunção sexual

Os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN)/inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) podem causar sintomas de disfunção sexual (ver secção 4.8). Foram notificados casos de disfunção sexual prolongada cujos sintomas persistiram apesar da descontinuação dos IRSN/ISRS.

Os comprimidos orodispersíveis contêm aspartamo. O aspartamo é uma fonte de fenilalanina a qual pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria (só para comprimidos orodispersíveis).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Associações contraindicadas

IMAO irreversíveis não-seletivos

Foram comunicados casos de reações graves em doentes tratados com um ISRS, em associação com um inibidor da monoamino oxidase (IMAO) irreversível não seletivo e em doentes que descontinuaram recentemente um tratamento com um ISRS e começaram um tratamento com um IMAO (ver secção 4.3). Em certos casos, os doentes desenvolveram a síndrome de serotonina (ver secção 4.8).

O escitalopram é contraindicado em associação com IMAO irreversíveis não seletivos. O escitalopram pode ser iniciado 14 dias após a descontinuação do tratamento com um IMAO irreversível. Devem passar, pelo menos, 7 dias, após a descontinuação do tratamento com escitalopram, antes de se iniciar o tratamento com um IMAO irreversível não seletivo.

Inibidor reversível seletivo da MAO-A (moclobemida)

Devido ao risco de desenvolvimento da síndrome da serotonina, é contraindicada a associação de escitalopram com um inibidor da MAO-A, como a moclobemida (ver secção 4.3). Se tal associação provar ser necessária, deverá ser iniciada com a dose mínima recomendada e deverá reiterar-se a importância de uma monitorização clínica.

Inibidor reversível não seletivo da MAO (linezolida)

O antibiótico linezolida é um inibidor reversível não seletivo da MAO e não deve ser administrado a doentes tratados com escitalopram. Se a associação provar ser necessária, devem ser administradas as doses mínimas e sob uma estreita monitorização clínica (ver secção 4.3)

Inibidor irreversível seletivo da MAO-B (selegilina)

Em associação com a selegilina (inibidor irreversível da MAO-B), é necessária precaução devido ao risco de desenvolvimento da síndrome da serotonina. As doses de selegilina até 10 mg/dia foram administradas concomitantemente e com segurança com o citalopram racémico.

Prolongamento do intervalo QT

Não foram realizados estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do escitalopram em associação com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT. Não pode ser excluída a hipótese de um efeito acumulativo do escitalopram e destes medicamentos.

Por conseguinte, a coadministração do escitalopram com medicamentos que prolongam o intervalo QT, como antiarrítmicos de Classe IA e III, antipsicóticos (como por exemplo, derivados da fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepressivos tricíclicos, certos agentes antimicrobianos (como por exemplo, esparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina, tratamento antimalárico, particularmente a halofantrina), certos anti-histamínicos (astemizol, mizolastina) é contraindicada.

Associações que requerem precauções de utilização

Medicamentos serotoninérgicos

A administração concomitante com fármacos serotoninérgicos (por exemplo, tramadol, sumatriptano e outros triptanos) pode levar ao aparecimento da síndrome da serotonina.

Medicamentos que diminuem o limiar convulsivo

Os ISRS podem diminuir o limiar convulsivo. É aconselhada precaução ao utilizar concomitantemente outros medicamentos capazes de diminuir o limiar convulsivo [por exemplo, antidepressivos (tricíclicos, ISRS), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos e butirofenonas), mefloquina, bupropiona e tramadol].

Lítio, triptofano

Tem havido notificações de efeitos potenciados, aquando da administração conjunta de ISRS e de lítio ou triptofano. Por conseguinte, a utilização concomitante de ISRS com aqueles medicamentos deve ser feita com precaução.

Hipericão

O uso concomitante de ISRS e de produtos fitoterapêuticos que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*) pode resultar num aumento da incidência de reações adversas (ver secção 4.4).

Hemorragia

Pode ocorrer uma alteração dos efeitos anticoagulantes, aquando da associação de escitalopram com anticoagulantes. Os doentes medicados com anticoagulantes orais devem ser submetidos a uma monitorização cuidadosa dos parâmetros de coagulação, quando a administração de escitalopram é iniciada ou descontinuada (ver secção 4.4).

A utilização concomitante de anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) pode aumentar a tendência hemorrágica (ver secção 4.4).

Álcool

Não se esperam quaisquer interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas entre o escitalopram e o álcool. Porém, como acontece com outros medicamentos psicotrópicos, a associação com álcool não é aconselhável.

Medicamentos indutores de hipocaliemia/hipomagnesemia

É necessária precaução na utilização concomitante de medicamentos indutores de hipocaliemia/hipomagnesemia visto que estas situações aumentam o risco de arritmias malignas (ver secção 4.4).

Interações farmacocinéticas

Influência de outros medicamentos na farmacocinética do escitalopram

O metabolismo do escitalopram é principalmente mediado pelo CYP2C19. O CYP3A4 e o CYP2D6 também podem contribuir para o metabolismo, mas em menor extensão. O metabolismo do metabolito principal S-DCT (escitalopram desmetilado) aparenta ser catalisado parcialmente pelo CYP2D6.

A coadministração de escitalopram com 30 mg de omeprazol uma vez por dia (um inibidor do CYP2C19) resultou num aumento moderado (aproximadamente 50%) nas concentrações plasmáticas de escitalopram.

A coadministração do escitalopram com 400 mg de cimetidina, duas vezes por dia, (inibidor enzimático geral moderadamente potente) resultou num aumento moderado (aproximadamente 70%) das concentrações plasmáticas do escitalopram. Recomenda-se precaução quando se administra escitalopram em associação com a cimetidina. Pode ser necessário fazer um ajuste posológico.

Assim, deve haver precaução quando usado concomitantemente com inibidores do CYP2C19 (como por exemplo, omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) ou cimetidina. Pode ser necessária uma redução na dose de escitalopram, de acordo com a monitorização de efeitos secundários durante o tratamento concomitante.

Efeito do escitalopram na farmacocinética de outros medicamentos

O escitalopram é um inibidor da enzima CYP2D6. É recomendada precaução na administração concomitante do escitalopram com medicamentos que sejam metabolizados essencialmente por esta enzima e que apresentem um índice terapêutico estreito, como por exemplo, a flecainida, a propafenona e o metoprolol (quando utilizados em casos de insuficiência cardíaca), ou alguns medicamentos com atuação ao nível do SNC que sejam metabolizados principalmente pela CYP2D6, como por exemplo, antidepressivos como a desipramina, a clomipramina e a nortriptilina ou antipsicóticos, como a risperidona, a tioridazina e o haloperidol. Pode ser necessário fazer um ajuste posológico.

A administração concomitante de desipramina ou metoprolol resultou, em ambos os casos, numa duplicação dos níveis plasmáticos destes dois substratos do CYP2D6. Os estudos *in vitro* demonstraram que o escitalopram também pode causar uma fraca inibição do CYP2C19. É recomendada precaução no uso concomitante de medicamentos metabolizados pelo CYP2C19.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Só estão disponíveis dados clínicos limitados sobre a exposição ao escitalopram durante a gravidez. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Escitalopram Genedec não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário e só após cuidadosa avaliação da relação risco/benefício.

Os recém-nascidos devem ser observados, se a mãe continuar a utilizar Escitalopram Genedec nas últimas fases da gravidez, particularmente no terceiro trimestre. Deve ser evitada uma descontinuação abrupta durante a gravidez.

Os seguintes sintomas podem ocorrer em recém-nascidos, após a utilização materna de ISRS/ISRN em fases tardias da gravidez: dificuldades respiratórias, cianose, apneia, convulsões, temperatura instável, dificuldade de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, agitação, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldade em dormir. Estes sintomas podem dever-se, quer a efeitos serotoninérgicos, quer a sintomas de descontinuação. Na maioria dos casos, as complicações começam de imediato ou pouco tempo depois (<24 horas) do parto.

Dados epidemiológicos sugeriram que a utilização de ISRS na gravidez, particularmente na fase final da gravidez, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPR). O risco observado foi aproximadamente 5 casos em 1000 gravidezes. Na população em geral, ocorrem 1 a 2 casos de HPPR em 1.000 gravidezes.

Amamentação

É esperado que o escitalopram seja excretado no leite humano. Consequentemente, não é recomendada a amamentação durante o tratamento.

Fertilidade

Dados obtidos em animais demonstraram que o citalopram pode afetar a qualidade do esperma (ver secção 5.3). Os relatórios elaborados a partir de casos humanos com alguns ISRS demonstraram que o efeito sobre a qualidade do esperma é reversível. Até ao momento não foi observado impacto sobre a fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Embora tenha sido demonstrado que o escitalopram não afeta a função intelectual ou o desempenho psicomotor, qualquer medicamento psicoativo pode prejudicar a capacidade de discernimento ou aptidões. Os doentes devem ser avisados sobre o potencial risco de uma influência na sua capacidade de conduzir um veículo e de utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas são mais frequentes durante a primeira ou segunda semana de tratamento e, normalmente, diminuem de intensidade e frequência com a continuação do tratamento.

Lista das reações adversas em tabela

As reações adversas medicamentosas conhecidas para os ISRS e também comunicadas para o escitalopram, quer em estudos clínicos controlados com placebo, quer em acontecimentos espontâneos pós-comercialização, estão listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência.

As frequências são retiradas de estudos clínicos; não estão corrigidas em relação ao placebo. As classes de frequência são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência	Efeito indesejável
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecido	Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Raros	Reação anafilática
Doenças endócrinas	Desconhecido	Secreção inadequada da HAD
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Perda de apetite, aumento do apetite, aumento de peso
	Pouco frequentes	Perda de peso
	Desconhecido	Hiponatremia, anorexia ²
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Ansiedade, inquietação, sonhos anómalos Mulher e homem: diminuição da libido Mulher: anorgasmia
	Pouco frequentes	Bruxismo, agitação, nervosismo, ataques de pânico, estado de confusão

	Raros	Agressão, despersonalização, alucinações
	Desconhecido	Mania, ideias suicidas, comportamento suicidal
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Frequentes	Insónia, sonolência, tonturas, parestesia, tremor
	Pouco frequentes	Alterações no paladar, perturbação do sono, síncope
	Raros	Síndrome da serotonina
	Desconhecido	Discinesia, perturbações dos movimentos, convulsão, inquietude, psicomotora/acatisia ²
Afeções oculares	Pouco frequentes	Midríase, perturbações visuais
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Acufeno
Cardiopatias	Pouco frequentes	Taquicardia
	Raros	Bradycardia
	Desconhecido	QT prolongado no eletrocardiograma Arritmia ventricular incluindo torsade de pointes
Vasculopatias	Desconhecido	Hipotensão ortostática
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Sinusite, bocejos
	Pouco frequentes	Epistaxe
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas
	Frequentes	Diarreia, prisão de ventre, vômitos, boca seca
	Pouco frequentes	Hemorragias gastrointestinais (incluindo hemorragia retal)
Afeções hepatobiliares	Desconhecido	Hepatite, teste da função hepática anómalo
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Aumento da sudação
	Pouco frequentes	Urticária, alopecia, erupção cutânea, prurido
	Desconhecido	Equimose, angioedema
Dor musculoesquelética e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Artralgia, mialgia
Doenças renais e urinárias	Desconhecido	Retenção urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Homem: alterações na ejaculação, impotência

	Pouco frequentes	Mulher: metrorragia, menorragia
	Desconhecido	Galactorreia Homem: priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga, pirexia
	Pouco frequentes	Edema

1 Têm sido comunicados casos de ideação suicida e de comportamentos suicidas durante o tratamento com escitalopram ou logo após a descontinuação do mesmo (ver secção 4.4).

2 Estes acontecimentos foram notificados para a classe terapêutica dos ISRS.

Prolongamento do intervalo QT

Foram notificados casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular, incluindo torsade de pointes, durante o período de pós-comercialização, predominantemente em doentes do sexo feminino com hipocaliemia ou com um prolongamento preexistente do intervalo QT ou outras doenças cardíacas (ver secções 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 e 5.1).

Efeitos da classe: Estudos epidemiológicos, realizados principalmente em doentes com 50 anos de idade ou mais, revelam um risco acrescido de fraturas ósseas em doentes tratados com ISRS e TACs. Desconhece-se o mecanismo que dá origem a este risco.

Sintomas de descontinuação observados aquando da interrupção do tratamento

A descontinuação de ISRS/ISRN (em particular, quando é abrupta) causa frequentemente sintomas de descontinuação. Tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia e sensações de choque elétrico), perturbações do sono (incluindo insónia e sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vômitos, tremor, confusão, sudção, cefaleia, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e perturbações visuais são as reações comunicadas mais frequentemente. Geralmente, estes sintomas são ligeiros a moderados e são autolimitados, mas, em certos doentes, podem ser graves e/ou prolongados. Por conseguinte, é aconselhável que, quando o tratamento com escitalopram deixar de ser necessário, se proceda à sua descontinuação gradual através do escalonamento de doses (ver secções 4.2 e 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Toxicidade

Os dados clínicos relativos a sobredosagem com escitalopram são limitados e, em muitos casos, envolvem sobredosagens concomitantes com outros fármacos. Na maioria dos casos, foram comunicados sintomas ligeiros ou inexistentes. Raramente têm sido comunicados casos fatais de sobredosagem com o escitalopram isolado. A maioria dos casos têm envolvido sobredosagem com medicações concomitantes. Foram tomadas doses entre 400 e 800 mg de escitalopram isolado sem quaisquer sintomas graves.

Sintomas

Os sintomas observados nos casos de sobredosagem com escitalopram comunicados incluem principalmente sintomas relacionados com o sistema nervoso central (variando desde tonturas, tremor e agitação até casos raros de síndrome da serotonina, convulsões e coma), o sistema gastrointestinal (náuseas/vómitos) e o sistema cardiovascular (hipotensão, taquicardia, prolongamento da QT e arritmia) e condições do equilíbrio eletrólitos/líquidos (hipocaliemia, hiponatremia).

Tratamento

Não há um antídoto específico. Estabelecer e manter as vias aéreas, assegurar uma adequada oxigenação e função respiratória. Deve ser considerado o recurso à lavagem gástrica e a utilização de carvão ativado. A lavagem gástrica deve ser realizada o mais cedo possível após a ingestão oral. É recomendada a monitorização dos sinais cardíacos e vitais, juntamente com medidas gerais de suporte sintomático.

É recomendada uma monitorização com ECG, em caso de sobredosagem, em doentes com insuficiência cardíaca congestiva/bradiarritmias, em doentes que utilizem medicações concomitantes que prolonguem o intervalo QT ou em doentes com alterações a nível de metabolismo, como por exemplo, compromisso hepático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.3 Sistema Nervoso Central. Psicofármacos.
Antidepressores Código ATC: N06AB10

Mecanismo de ação

O escitalopram é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (5-HT) com elevada afinidade ao local de ligação primário. Também se liga a um local alostérico no transportador da serotonina, com uma afinidade 1000 vezes mais baixa.

O escitalopram não tem, ou tem pouca, afinidade com vários recetores, incluindo os recetores 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ e D₂, os adrenorecetores α ₁-, α ₂-, β -, recetores histamínicos H₁, colinérgicos muscarínicos, benzodiazepínicos e opióides.

A inibição da recaptação de 5-HT é provavelmente o único mecanismo de ação que explica os efeitos farmacológicos e clínicos do escitalopram.

Efeitos farmacodinâmicos

Num estudo de dupla ocultação e controlado com placebo, com ECG, realizado em indivíduos saudáveis, a alteração a partir do ponto basal no QTc (correção de Fridericia) foi de 4,3 ms (90% IC: 2,2; 6,4) com a dose de 10 mg/dia e 10,7 ms (90% IC: 8,6; 12,8) com a dose supratrapêutica de 30 mg/dia (ver secção 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9).

Eficácia clínica

Episódios depressivos major

O escitalopram demonstrou ser eficaz no tratamento agudo da depressão major em três de quatro estudos em dupla ocultação e controlados com placebo a curto prazo (8 semanas).

Num estudo de prevenção da recidiva a longo prazo, 274 doentes, que tinham respondido durante a fase de tratamento aberto inicial de 8 semanas, com 10 ou 20 mg/dia de escitalopram, foram distribuídos de forma aleatória para continuarem o tratamento com escitalopram na mesma dose, ou com placebo, durante um período de até 36 semanas. Neste estudo, os doentes que receberam continuamente escitalopram registaram um tempo de recidiva significativamente mais longo durante as 36 semanas subsequentes, comparativamente aos que receberam placebo.

Perturbação da ansiedade social

O escitalopram foi eficaz em três estudos a curto prazo (12 semanas) e em doentes com resposta num estudo de prevenção da recidiva na perturbação de ansiedade social, com a duração de 6 meses. A eficácia das doses de 5, 10 e 20 mg de escitalopram foi demonstrada num estudo de determinação de dose com a duração de 24 semanas. Perturbação da ansiedade generalizada O escitalopram, em doses de 10 e 20 mg/dia, foi eficaz em todos os quatro estudos controlados com placebo.

Os dados recolhidos de três estudos com conceções semelhantes, abrangendo 421 doentes tratados com escitalopram e 419 doentes tratados com placebo, respetivamente, 47,5% e 28,9% dos doentes responderam ao tratamento e, respetivamente, 37,1% e 20,8% dos doentes alcançaram a remissão. A manutenção do efeito foi observada desde a semana 1.

A manutenção da eficácia da dose de 20 mg de escitalopram/dia foi demonstrada num estudo aleatório de manutenção da eficácia de 24 a 76 semanas, realizado em 373 doentes que tinham respondido durante a fase inicial do tratamento aberto de 12 semanas.

Perturbação obsessivo-compulsiva

Num estudo clínico aleatório de dupla ocultação, 20 mg/dia de escitalopram diferenciaram-se do placebo na pontuação total de Y-BOCS, após 12 semanas. Passadas 24 semanas, ambas as doses de 10 mg e 20 mg de escitalopram por dia foram superiores, comparativamente ao placebo.

A prevenção da recaída foi demonstrada para 10 e 20 mg de escitalopram por dia, em doentes que responderam ao escitalopram na fase de tratamento aberto de 16 semanas e que entraram num estudo de 24 semanas aleatório de dupla ocultação e controlado com placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção é quase completa e independente da ingestão de alimentos. (O tempo médio para atingir a concentração máxima (T_{max} médio) é de 4 horas, após administração de doses múltiplas). Tal como o citalopram racémico, espera-se que a biodisponibilidade absoluta do escitalopram seja cerca de 80%.

Distribuição

O volume aparente de distribuição (V_{d,β}/F), após administração oral, é cerca de 12 a 26 l/kg. A ligação às proteínas plasmáticas é inferior a 80% para o escitalopram e para os seus principais metabolitos.

Biotransformação

O escitalopram é metabolizado no fígado em metabolitos desmetilados e bidesmetilados. Ambos são farmacologicamente ativos. Em alternativa, o azoto pode ser oxidado para formar o metabolito N-óxido. Tanto o fármaco inalterado como os metabolitos são parcialmente excretados como glucoronidos. Após administração múltipla, as concentrações médias dos metabolitos do demetil e do didemetil são normalmente 28-31% e <5%, respetivamente, da concentração de escitalopram. A biotransformação do escitalopram no metabolito desmetilado é mediada principalmente pelo CYP2C19. É possível que exista alguma contribuição das enzimas CYP3A4 e CYP2D6.

Eliminação

O tempo de semivida de eliminação (t_{1/2β}), após administração de doses múltiplas, é cerca de 30 horas sendo a depuração plasmática oral (Cl_{oral}) cerca de 0,6 l/minuto. Os principais metabolitos têm uma semivida significativamente mais longa. Pensa-se que o escitalopram e os seus principais metabolitos sejam eliminados pelas vias hepática (metabólica) e renal, sendo a maior parte da dose excretada pela urina na forma de metabolitos.

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética é linear. Os níveis plasmáticos em estado de equilíbrio são atingidos em cerca de uma semana. A administração de uma dose diária de 10 mg resulta em concentrações médias em estado de equilíbrio de 50 nmol/l (valores entre 20 e 125 nmol/l).

Doentes idosos (>65 anos de idade)

O escitalopram aparenta ser eliminado mais lentamente em doentes idosos do que em doentes mais jovens. A exposição sistémica (AUC) é cerca de 50% mais elevada em doentes idosos do que em voluntários jovens saudáveis (ver secção 4.2).

Função hepática diminuída

Em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Critérios de Child-Pugh A e B), a semivida do escitalopram foi cerca de duas vezes mais longa e a exposição foi cerca de 60% mais elevada do que em indivíduos com a função hepática normal (ver secção 4.2).

Função renal diminuída

Em doentes com função renal diminuída (CLcr 10-53 ml/minuto), a quem foi administrado citalopram racémico, foi observada uma semivida mais longa e um menor aumento na exposição. As concentrações plasmáticas dos metabolitos não foram estudadas, mas podem estar elevadas (ver secção 4.2).

Polimorfismo

Foi observado que os metabolizadores fracos do CYP2C19 atingem uma concentração plasmática de escitalopram duas vezes maior que a verificada nos metabolizadores completos. Não foi observada qualquer alteração significativa na exposição em metabolizadores fracos do CYP2D6 (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foi realizada uma bateria convencional completa de estudos pré-clínicos com o escitalopram, visto que os estudos de ligação toxicocinéticos e toxicológicos, realizados em ratos com o escitalopram e o citalopram, apresentaram um perfil semelhante. Por conseguinte, toda a informação relativa ao citalopram pode ser extrapolada para o escitalopram.

Em estudos toxicológicos comparativos realizados em ratos, o escitalopram e o citalopram causaram toxicidade cardíaca, incluindo insuficiência cardíaca congestiva, após algumas semanas de tratamento, aquando da utilização de doses que causavam toxicidade geral. A cardiotoxicidade pareceu estar mais correlacionada com concentrações plasmáticas máximas do que com exposições sistémicas (AUC). As concentrações plasmáticas máximas, num nível de sem efeito, foram superiores (8vezes) às obtidas durante a utilização clínica, enquanto a AUC para o escitalopram foi apenas 3 a 4 vezes superior. Para o citalopram, os valores da AUC relativos ao enantiómero-S foram 6 a 7 vezes superiores à exposição atingida durante a utilização clínica. As descobertas encontram-se, provavelmente, relacionadas com uma influência exagerada sobre as amins biogénicas, ou seja, são secundárias aos efeitos farmacológicos principais, resultando em efeitos hemodinâmicos (redução do fluxo coronário) e isquemia. Porém, o mecanismo exato de cardiotoxicidade em ratos não é claro. A

experiência clínica com o citalopram e a experiência em ensaios clínicos com o escitalopram não indicam que estas descobertas tenham uma correlação clínica.

Foi observado um aumento do teor de fosfolípidos em certos tecidos, como por exemplo, nos pulmões, nos epidídimos e no fígado, após administração de escitalopram e citalopram a ratos durante períodos mais prolongados. Foram feitas descobertas a nível dos epidídimos e do fígado, em exposições semelhantes às do ser humano. O efeito é reversível, após a cessação do tratamento. Foi observada uma acumulação de fosfolípidos (fosfolipidose) em animais, associada a muitos medicamentos anfifílicos catiónicos. Desconhece-se se este fenómeno possui importância significativa para o ser humano.

No estudo de toxicidade de desenvolvimento, realizado em ratos, foram observados efeitos embriotóxicos (redução do peso fetal e atraso reversível na ossificação) após exposições, em termos de AUC, superiores às obtidas durante a utilização clínica. Não foi observado qualquer aumento na frequência de malformações. Um estudo pré- e pós-natal revelou taxas de sobrevivência reduzidas durante o período de lactação, na sequência de exposições em termos de AUC superiores às verificadas durante a utilização clínica.

Os dados obtidos em animais demonstraram que o citalopram induz uma redução da taxa de fertilidade e gravidez, uma redução na implantação e esperma alterado aquando de exposição, assim como no excesso de exposição humana. Não há dados obtidos em animais disponíveis para o escitalopram.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Talco (E-553b)

Celulose microcristalina siliciada (celulose microcristalina e sílica coloidal anidra)

Croscarmelose sódica (E-468)

Estearato de magnésio (E-572)

Aroma de menta

Aspartamo (E-951)

Sílica coloidal anidra

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

36 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de AL-PVC/PVC-AL-PA.

Embalagens de:

28 e 56 comprimidos orodispersíveis

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Decomed Farmacêutica, Lda.
Rua Sebastião e Silva, n.º 56
2745-838 Queluz
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Escitalopram Genedec, 10 mg, comprimido orodispersível:

N.º de registo: 5673736 - 28 comprimidos, 10 mg, blister de Alu-PVC/PVC-Alu-PA;

N.º de registo: 5673744 - 56 comprimidos, 10 mg, blister de Alu-PVC/PVC-Alu-PA;

Escitalopram Genedec, 20 mg, comprimido orodispersível:

N.º de registo: 5673777 - 28 comprimidos, 20 mg, blister de Alu-PVC/PVC-Alu-PA;

N.º de registo: 5673801 - 56 comprimidos, 20 mg, blister de Alu-PVC/PVC-Alu-PA;

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 01 de fevereiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

17/07/2019