

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cipralex 20 mg/ml Gotas orais, solução

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém:

20 mg de escitalopram (como 25.551 mg de oxalato de escitalopram).

Cada gota contém 1 mg de escitalopram.

Excipientes com efeito conhecido: cada gota contém 4.7 mg de etanol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gotas orais, solução

Solução límpida, ligeiramente incolor a amarelada, com um paladar amargo.

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.

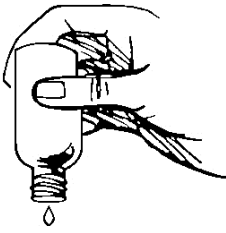
4.2 Posologia e modo de administração

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

Cipralex é administrado como uma dose única diária e pode ser tomado com ou sem alimentos.

Cipralex gotas orais, solução pode ser misturado com água, sumo de laranja ou sumo de maçã.

Vire completamente o frasco com a abertura para baixo. Se não caírem gotas, bata ligeiramente no frasco para iniciar o fluxo.



Episódios depressivos major

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

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

Perturbações de pânico com ou sem agorafobia

É recomendada uma dose inicial de 5 mg (5 gotas) na primeira semana de tratamento, aumentando-se depois para 10 mg (10 gotas) por dia. A dose pode ser posteriormente aumentada, até um máximo de 20 mg (20 gotas) por dia, dependendo da resposta individual do doente.

A eficácia máxima é atingida após cerca de 3 meses. O tratamento tem uma duração de vários meses.

Perturbação da ansiedade social

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

A perturbação da ansiedade social é uma doença de carácter crónico, sendo desejável o tratamento durante 12 semanas para consolidação da resposta. O tratamento a longo prazo de doentes que respondem ao tratamento foi estudado durante 6 meses, podendo considerar-se que, numa base individual, previne a recaída; os benefícios do tratamento devem ser reavaliados em intervalos regulares.

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

O posicionamento deste tratamento comparativamente à terapêutica comportamental cognitiva não foi avaliado. A farmacoterapia faz parte de uma estratégia terapêutica global.

Perturbação da ansiedade generalizada

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

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

Perturbação obsessiva-compulsiva

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

Como a perturbação obsessiva-compulsiva (POC) é uma doença crónica, os doentes devem ser tratados durante um período suficiente de modo a assegurar que já não apresentam 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 (5 gotas) uma vez por dia. Dependendo da resposta individual do doente a dose pode ser aumentada até um máximo de 10 mg (10 gotas) por dia. (ver secção 5.2).

A eficácia de Cipralex no tratamento da perturbação da ansiedade social não foi estudada em doentes idosos.

Crianças e adolescentes (<18 anos de idade)

Cipralex 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 o ajuste da dose em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada. É recomendada precaução em doentes com a função renal gravemente diminuída (Clcr inferior a 30 ml/min) (ver secção 5.2).

Função hepática diminuída

Recomenda-se a utilização de uma dose inicial de 5 mg (5 gotas) por dia nas duas primeiras semanas do tratamento em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada. Dependendo da resposta individual do doente, a dose poderá ser aumentada para 10 mg (10 gotas) por dia. É recomendada precaução e especial cuidado na titulação de dose em doentes com a função hepática gravemente diminuída (ver secção 5.2).

Metabolizadores fracos no que se refere ao CYP2C19

Para doentes que se sabe serem metabolizadores fracos no que se refere ao CYP2C19, recomenda-se uma dose inicial de 5 mg (5 gotas) por dia durante as primeiras duas semanas de tratamento. Dependendo da resposta individual do doente, a dose poderá ser aumentada para 10 mg (10 gotas) por dia (ver secção 5.2).

Sintomas de descontinuação observados quando se interrompe o tratamento

A descontinuação abrupta do tratamento deve ser evitada. Quando o tratamento com escitalopram for descontinuado a dose deve ser gradualmente diminuída durante um período de pelo menos uma a duas semanas, de forma a reduzir o risco de sintomas

de descontinuação (ver secções 4.4 e 4.8). Se no decurso de uma diminuição da dose ou da descontinuação do tratamento ocorrerem sintomas intoleráveis deverá ser avaliada a necessidade de retomar a dose anteriormente prescrita. Subsequentemente, o médico poderá continuar com a redução da dose, mas de forma mais gradual.

4.3 Contraindicações

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

O tratamento concomitante com inibidores não seletivos e irreversíveis da monoamino oxidase (inibidores-MAO) é contraindicado, devido ao risco de síndrome serotoninérgica que inclui agitação, tremor, hipertermia, etc. (ver secção 4.5).

A combinação de escitalopram com inibidores reversíveis da MAO-A (ex. moclobemida), ou o inibidor não seletivo reversível linezolida, é contraindicado devido ao risco de despoletar a síndrome serotoninérgica (ver secção 4.5).

O escitalopram está contraindicado em doentes com prolongamento do intervalo QT conhecido ou síndrome de QT longo congénito.

Está contraindicado o uso concomitante de escitalopram com outros medicamentos conhecidos por prolongarem 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).

Utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos

Cipralex não deve ser utilizado no tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Foram observados com maior frequência comportamentos relacionados com o suicídio (tentativa de suicídio e ideação suicida) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e cólera) em ensaios clínicos com crianças e adolescentes que se encontravam a tomar antidepressivos, em comparação com os que se encontravam a tomar placebo. Se, não obstante, com base na necessidade clínica, a decisão de tratamento for tomada, o doente deve ser rigorosamente monitorizado em relação ao aparecimento de sintomas suicidas. Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes no que se refere ao crescimento, à maturação e ao desenvolvimento cognitivo e comportamental.

Ansiedade paradoxal

Alguns doentes com perturbação de pânico podem experimentar sintomas de maior ansiedade no início do tratamento com antidepressores. Esta reação paradoxal normalmente resolve-se dentro de duas semanas durante o tratamento continuado. É recomendada uma dose inicial baixa, de modo a reduzir a probabilidade de um efeito ansiogénico (ver secção 4.2).

Convulsões

Escitalopram deve ser descontinuado se um doente desenvolver convulsões pela primeira vez, ou se existir um aumento da frequência de convulsões (em doentes com diagnóstico prévio de epilepsia). Os ISRS devem ser evitados em doentes com epilepsia instável e os doentes com epilepsia controlada devem ser rigorosamente monitorizados.

Mania

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

Diabetes

Em doentes com diabetes, o tratamento com ISRS pode alterar o controlo glicémico (hipoglicémia ou hiperglicémia). Pode haver necessidade de proceder ao ajuste das doses de insulina e/ou de hipoglicemiantes orais.

Suicídio/ideação suicida ou agravamento clínico

A depressão está associada ao aumento do risco de ideação suicida, autoagressividade e suicídio (pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio). O risco prevalece até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Como durante as primeiras semanas, ou mais, de tratamento pode não se verificar qualquer melhoria, os doentes deverão ter uma vigilância mais rigorosa até que essa melhoria ocorra. De acordo com a prática clínica, em geral, o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais de recuperação.

Outros distúrbios psiquiátricos para os quais o Cipralex é prescrito podem estar igualmente associados ao aumento do risco de ideação/comportamentos relacionados com o suicídio. Adicionalmente, estas situações podem ser comórbidas com os distúrbios depressivos major. Consequentemente, no tratamento de doentes com outros distúrbios psiquiátricos, deverão ser tomadas as mesmas precauções que aquando da terapêutica de doentes com distúrbios depressivos major.

Os doentes com história de pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio, ou que apresentem um grau significativo destes sintomas antes do início do tratamento, são conhecidos por apresentarem um maior risco de ideação suicida ou de tentativa de suicídio, devendo, por este motivo, ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Uma meta-análise de estudos clínicos de antidepressivos controlados com placebo em doentes adultos com perturbações psiquiátricas, demonstrou existir um aumento do risco de comportamento suicida com os antidepressivos em comparação com o placebo em doentes com idade inferior a 25 anos. A terapêutica farmacológica deve ser acompanhada por uma monitorização cuidadosa dos doentes, em particular naqueles que apresentam maior risco, especialmente na fase inicial de tratamento e após as alterações posológicas subsequentes.

Os doentes, e os seus prestadores de cuidados de saúde, devem ser alertados para a necessidade de monitorizar qualquer agravamento clínico, comportamento ou ideação suicida e alterações pouco habituais no comportamento e de procurar assistência médica imediatamente caso estes ocorram.

Acatisia/agitação psicomotora

A administração de ISRS/ISRN tem sido associada ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por agitação subjetivamente desconfortável ou perturbadora, e necessidade de movimento, frequentemente acompanhada por incapacidade do

doente se sentar ou permanecer em repouso. Esta situação é mais frequente nas primeiras semanas de tratamento. Nos doentes que desenvolvem estes sintomas, o aumento da dose pode ser prejudicial.

Hiponatrémia

A hiponatrémia, provavelmente devido à secreção inapropriada da hormona antidiurética (SIADH), tem sido raramente descrita com o uso de ISRS e, de um modo geral, é resolvida com a descontinuação da terapêutica. É recomendada precaução em doentes de risco, tais como os idosos, ou doentes com cirrose, ou se utilizado em combinação com outros medicamentos que possam provocar hiponatrémia.

Hemorragia

Tem havido notificações de perturbações hemorrágicas cutâneas associadas à utilização de ISRS, tais como equimoses e púrpura. É recomendada precaução em doentes medicados com ISRS, em especial na utilização concomitante com anticoagulantes orais, com medicamentos conhecidos por afetarem a função plaquetária (e.g. antipsicóticos atípicos e fenotiazinas, a maior parte dos antidepressores tricíclicos, ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides (AINE), ticlopidina e dipiridamol), bem como em doentes com predisposição conhecida para perturbações hemorrágicas.

ECT (terapia electroconvulsiva)

A experiência clínica de administração concomitante de ISRS e ECT é limitada, como tal, é recomendada precaução.

Síndrome serotoninérgica

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

Em casos raros, foi descrita a síndrome serotoninérgica em doentes que usam ISRS concomitantemente com medicamentos serotoninérgicos. A combinação de sintomas tais como agitação, tremor, mioclonia e hipertermia pode indicar o desenvolvimento desta situação. Se tal ocorrer, deve imediatamente interromper-se o tratamento com ISRS e medicamentos serotoninérgicos, devendo ser iniciado o tratamento sintomático.

Hipericão

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

Sintomas de descontinuação observados quando se interrompe o tratamento

Os sintomas de descontinuação observados quando se interrompe o tratamento são frequentes, em particular 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 do tratamento, a dose administrada e a taxa de redução da dose. Tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia e sensações de choque

elétrico), distúrbios do sono (incluindo insónia e sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vômitos, tremor, confusão, sudção, cefaleias, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e perturbações visuais são as reações mais frequentemente notificadas. Geralmente estes sintomas são de intensidade ligeira a moderada, contudo em alguns doentes podem ser intensos.

Estes sintomas ocorrem geralmente durante os primeiros dias de descontinuação do tratamento, no entanto também têm sido muito raramente notificados em doentes que inadvertidamente falharam uma toma do medicamento.

Em geral estes sintomas são autolimitados e normalmente desaparecem dentro de 2 semanas, apesar de em alguns indivíduos se poderem prolongar (2-3 meses ou mais). Consequentemente, é aconselhável a redução gradual de escitalopram 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 quando se interrompe o tratamento", na secção 4.2).

Disfunção sexual

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

Doença cardíaca coronária

Atendendo a que a experiência clínica disponível é ainda limitada, aconselha-se precaução nos doentes com doença cardíaca coronária (ver secção 5.3).

Prolongamento do intervalo QT

O escitalopram demonstrou causar prolongamento do intervalo QT dependente da dose.

Foram notificados, na fase pós-comercialização, casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular, incluindo torsades de pointes, maioritariamente em doentes do sexo feminino, com hipocaliemia, ou com prolongamento do intervalo QT pré-existente ou outras doenças cardíacas (ver secções 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 e 5.1)

Recomenda-se particular precaução no caso de doentes com bradicardia significativa, enfarte agudo do miocárdio recente ou insuficiência cardíaca descompensada.

Distúrbios eletrolíticos como hipocaliemia e hipomagnesiemia aumentam o risco de arritmias malignas e devem ser corrigidos antes de iniciar o tratamento com escitalopram.

Deve ser ponderada a realização de um ECG antes de se iniciar o tratamento com escitalopram em doentes com doença cardíaca estável.

Se ocorrer algum sinal de arritmia cardíaca durante o tratamento com escitalopram, este deve ser descontinuado e deve ser realizado um ECG.

Glaucoma de ângulo fechado

Os ISRS, incluindo o escitalopram, podem ter um efeito no tamanho da pupila resultando em midríase. Este efeito midriático tem o potencial de estreitar o ângulo do olho, resultando em pressão intraocular aumentada e glaucoma de ângulo fechado, especialmente em doentes predispostos. Portanto, o escitalopram deve ser utilizado com precaução em doentes com glaucoma de ângulo fechado ou história de glaucoma.

Este medicamento contém uma pequena quantidade de etanol (álcool), inferiores a 100 mg por dose. Cada gota contém 4,7 mg de etanol.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Associações contraindicadas:

IMAOs irreversíveis não-seletivos

Foram registados casos de reações graves em doentes a receber um ISRS em associação com um inibidor da monoamino oxidase não seletivo (IMAO), e em doentes que descontinuaram recentemente o tratamento com um ISRS e começaram o tratamento com um IMAO (ver secção 4.3). Em alguns casos, os doentes desenvolveram a síndrome serotoninérgica (ver secção 4.8).

Escitalopram está contraindicado em combinação com IMAOs irreversíveis não-seletivos. O tratamento com escitalopram pode ser iniciado 14 dias após a paragem do tratamento com um IMAO irreversível. Devem passar, pelo menos, 7 dias após a paragem do tratamento com escitalopram antes do início do tratamento com um IMAO não seletivo.

Inibidor seletivo e reversível da MAO-A (moclobemida)

Atendendo ao risco de desenvolvimento da síndrome serotoninérgica, não se recomenda a combinação de escitalopram com um inibidor da MAO-A como a moclobemida (ver secção 4.3). Se tal combinação se mostrar necessária, esta deverá ser iniciada na dose mínima recomendada, devendo reforçar-se a 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 em tratamento com escitalopram. Se a combinação se mostrar necessária, devem ser utilizadas as dosagens mínimas e reforçar-se a monitorização clínica (ver secção 4.3).

Inibidor irreversível seletivo da MAO-B (selegilina)

É necessária precaução na administração concomitante com selegilina (inibidor irreversível da MAO-B) atendendo ao risco de desenvolvimento da síndrome serotoninérgica. Doses de selegilina até 10 mg/dia foram administradas com segurança concomitantemente com a mistura racémica de citalopram.

Prolongamento do intervalo QT

Não foram efetuados estudos de interação farmacocinéticos ou farmacodinâmicos de escitalopram em combinação outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, mas não pode ser excluído um efeito aditivo. Deste modo, a administração concomitante de escitalopram e medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, como antiarrítmicos das classes IA e III, antipsicóticos (ex.: derivados das fenotiazinas, pimozida, haloperidol), antidepressivos tricíclicos, alguns agentes antimicrobianos (esparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina, antimaláricos (com especial atenção para a halofantrina), alguns anti-histamínicos (astemizol, mizolastina), entre outros, está contraindicada.

Associações requerendo precauções de utilização:

Medicamentos serotoninérgicos

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

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 [ex.. antidepressores (tricíclicos, ISRS), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos e butirofenonas), mefloquina, bupropiona e tramadol].

Lítio, triptofano

Tem havido notificações de aumento de efeitos quando foram administrados ISRS juntamente com lítio ou triptofano; como tal, o uso concomitante de ISRS com aqueles medicamentos deve ser feito com precaução.

Hipericão

A utilização concomitante de ISRS e produtos fitofarmacêuticos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) pode resultar num aumento da incidência de reações adversas (ver secção 4.4).

Hemorragia

A coadministração de escitalopram e anticoagulantes orais pode provocar uma alteração dos efeitos 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 para hemorragia (ver secção 4.4).

Álcool

Não são esperadas interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas entre o escitalopram e o álcool. Contudo, à semelhança de outros medicamentos psicotrópicos, não é aconselhada a combinação com o álcool.

Medicamentos que induzem hipocaliemia/hipomagnesemia

Recomenda-se precaução com a utilização concomitante de medicamentos que induzem hipocaliemia/hipomagnesemia pois estas condições aumentam o risco de arritmias malignas (secção 4.4).

Interações farmacocinéticas

Influência de outros medicamentos na farmacocinética do escitalopram

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

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

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

Assim, deve haver precaução quando usado concomitantemente com inibidores do CYP2C19 (ex. 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.

Efeitos do escitalopram na farmacocinética de outros medicamentos

Escitalopram é um inibidor da enzima CYP2D6. Recomenda-se precaução na administração concomitante de escitalopram e medicamentos essencialmente metabolizados por esta enzima, e que apresentem um índice terapêutico estreito, ex., flecaínida, propafenona e metoprolol (quando utilizados na insuficiência cardíaca), ou alguns medicamentos com atuação ao nível do SNC que sejam essencialmente metabolizados pela CYP2D6, e.g. antidepressores tais como a desipramina, clomipramina e nortriptilina ou antipsicóticos como a risperidona, tioridazina e haloperidol. Poderá ser necessário proceder a um ajuste da dose.

A administração concomitante de desipramina ou metoprolol resultou em ambos os casos numa duplicação dos níveis plasmáticos destes dois substratos do CYP2D6.

Estudos in vitro demonstraram que o escitalopram pode também causar uma inibição fraca do CYP2C19. Recomenda-se precaução no uso concomitante de medicamentos metabolizados pelo CYP2C19.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Estão disponíveis apenas dados clínicos limitados sobre a exposição a escitalopram durante a gravidez.

Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Cipralex não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário e apenas após cuidadosa avaliação da relação benefício- risco.

Os recém-nascidos devem ser observados se a utilização materna de Cipralex continuar por estadios tardios da gravidez, particularmente no terceiro trimestre. A descontinuação abrupta deve ser evitada durante a gravidez.

Os sintomas seguintes podem ocorrer em recém-nascidos após a utilização materna de ISRS/ISRN em estadios tardios da gravidez: dificuldades respiratórias, cianose, apneia, convulsões, temperatura instável, dificuldade de alimentação, vômitos, hipoglicémia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, agitação, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldades em dormir. Estes sintomas podem

ser devidos quer a efeitos serotoninérgicos quer a sintomas de descontinuação. Na maioria dos casos as complicações começam de imediato ou precocemente (< 24 horas) após o parto.

Dados epidemiológicos sugerem que a utilização de ISRSs durante a gravidez, em especial na fase final, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPRN). O risco observado foi de aproximadamente 5 casos por 1000 gravidezes. Na população em geral, ocorrem 1 a 2 casos de HPPRN por 1000 gravidezes.

Amamentação

É de esperar que o escitalopram seja excretado no leite materno. Consequentemente, a amamentação não é recomendada durante o tratamento.

Fertilidade

Dados em animais demonstraram que o citalopram pode afetar a qualidade do esperma (ver secção 5.3). Casos em humanos notificados para alguns ISRS mostraram que os efeitos na qualidade do esperma são reversíveis.

Até à data, não foi observado nenhum impacto na 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 afetar a capacidade de discernimento ou perícia para desenvolver uma atividade. Os doentes devem ser avisados acerca do risco potencial de afetar a sua capacidade de condução de um veículo ou utilização de 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 o tratamento continuado.

Tabela de reações adversas

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

As frequências são retiradas de estudos clínicos; não estão corrigidas face ao placebo. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ a $\leq 1/1000$), muito raros ($\leq 1/10000$), ou desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

| Classes 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 inapropriada de ADH |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Frequentes | Diminuição do apetite, aumento do apetite, aumento de peso |
| | Pouco frequentes | Diminuição do peso |
| | Desconhecido | Hiponatremia, anorexia ¹ |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Frequentes | Ansiedade, inquietação, sonhos anómalos Diminuição da libido Mulheres: anorgasmia |
| | Pouco frequentes | Bruxismo, agitação, nervosismo, ataques de pânico, estado confusional |
| | Raros | Agressão, despersonalização, alucinações |
| | Desconhecido | Mania, ideação suicida, comportamento suicida ² |
| Doenças do sistema nervoso | Muito frequentes | Cefaleia |
| | Frequentes | Insónia, sonolência, tonturas, parestesia, tremor |
| | Pouco frequentes | Alterações do paladar, perturbações do sono, síncope |
| | Raros | Síndrome serotoninérgica |
| | Desconhecido | Discinésia, perturbações do movimento, convulsões, agitação psicomotora/acatísia ¹ |
| Afeções oculares | Pouco frequentes | Midríase, perturbações visuais |
| Afeções do ouvido e do labirinto | Pouco frequentes | Acufeno |
| Cardiopatias | Pouco frequentes | Taquicardia |
| | Raros | Bradicardia |
| | Desconhecido | Prolongamento do intervalo QT, arritmia ventricular incluindo torsades de pointes |
| Vasculopatias | Desconhecido | Hipotensão ortostática |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Frequentes | Sinusite, bocejar |
| | Pouco frequentes | Epistaxe |
| Doenças gastrointestinais | Muito frequentes | Náuseas |

| | | |
|--|------------------|--|
| | Frequentes | Diarreia, obstipação, vômitos, xerostomia |
| | Pouco frequentes | Hemorragia gastrointestinal (incluindo hemorragia retal) |
| Afeções hepatobiliares | Desconhecido | Hepatite, testes da função hepática alterados |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Frequentes | Sudação aumentada |
| | Pouco frequentes | Urticária, alopecia, erupção cutânea, prurido |
| | Desconhecido | Equimoses, angioedemas |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Frequentes | Artralgia, mialgia |
| Doenças renais e urinárias | Desconhecido | Retenção urinária |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Frequentes | Homem: alteração da 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 Estes acontecimentos foram notificados para a classe terapêutica dos ISRS.

² Têm sido notificados casos de ideação suicida e de comportamentos suicidas durante o tratamento com escitalopram ou logo após a suspensão do mesmo (ver secção 4.4).

Prolongamento do intervalo QT

Foram notificados, na fase pós-comercialização, casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular, incluindo torsades de pointes, maioritariamente em doentes do sexo feminino, com hipocaliemia, ou com prolongamento do intervalo QT pré-existente ou outras doenças cardíacas (ver secções 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 e 5.1)

Efeitos de classe

Dados epidemiológicos, sobretudo de estudos conduzidos em doentes com idade igual ou acima de 50 anos, evidenciam um risco aumentado de fraturas ósseas em doentes a tomar ISRSs e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo subjacente a este risco é desconhecido.

Sintomas de descontinuação observados quando se interrompe o tratamento

A descontinuação de ISRS/ISRN (em particular quando é feita de forma abrupta) está frequentemente associada a sintomas de descontinuação. Tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia e sensações de choque elétrico), distúrbios do sono (incluindo insónia e sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vômitos, tremor, confusão, sudação, cefaleias, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e perturbações visuais são as reações mais frequentemente notificadas. Geralmente estes sintomas são de intensidade ligeira a moderada e são autolimitados, contudo em alguns doentes podem ser intensos e/ou prolongados. Consequentemente quando o tratamento com escitalopram deixar de ser necessário, é aconselhável que

se proceda à sua descontinuação de forma 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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(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 reportados sintomas ligeiros ou nenhuns. Os casos fatais de sobredosagem de escitalopram têm sido relatados raramente com escitalopram isolado; a maioria dos casos tem envolvido sobredosagem com medicações concomitantes. Doses entre 400 e 800 mg de escitalopram isolado foram tomadas sem qualquer sintoma grave.

Sintomas

Sintomas observados em sobredosagens reportadas de escitalopram incluem maioritariamente sintomas relacionados com o sistema nervoso central (variando desde tonturas, tremor e agitação até casos raros de síndrome serotoninérgica, convulsões e coma), sistema gastrointestinal (náuseas/vómitos) e sistema cardiovascular (hipotensão, taquicardia, prolongamento QT e arritmia) e condições do equilíbrio eletrólitos/fluidos (hipocaliémia, hiponatrémia).

Gestão

Não existe um antídoto específico. Estabelecer e manter as vias aéreas, assegurar uma adequada oxigenação e função respiratória. Devem ser consideradas a 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, em conjunto com medidas gerais de suporte sintomático.

É aconselhável efetuar-se a monitorização através de ECG em caso de sobredosagem em doentes com insuficiência cardíaca congestiva e/ou bradiarritmias, em doentes a fazer tratamento concomitante com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, ou em doentes com metabolismo alterado, como por exemplo em caso de disfunção hepática.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.3 Sistema Nervoso Central. Psicofármacos. Antidepressores. Código ATC: N 06 AB 10

Mecanismo de Ação

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

Escitalopram não tem, ou tem pouca, afinidade para vários recetores incluindo os recetores 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ e D₂, adrenoreceptores α_1 , α_2 e 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

Os resultados de um estudo controlado por placebo, com dupla ocultação, levado a cabo em indivíduos saudáveis, evidenciaram uma alteração do intervalo QTc de base (correção de Fridericia) de 4,3 mseg (90% IC 2,2-6,4 mseg) com uma dose diária de 10 mg e de 10,7 mseg (90% IC 8,6-12,8 mseg) com a dose diária supraterapêutica de 30 mg (ver secções 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9).

Eficácia Clínica

Episódios Depressivos Major

Verificou-se que o escitalopram foi eficaz no tratamento agudo da depressão major em três de quatro estudos a curto prazo (8 semanas), em dupla ocultação e controlados com placebo. Num estudo de prevenção da recidiva a longo prazo, 274 doentes que haviam respondido durante a fase de tratamento aberto inicial de 8 semanas, com 10 ou 20 mg/dia de escitalopram, foram randomizados 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 de Ansiedade Social

Escitalopram foi eficaz em três estudos a curto prazo (12 semanas) e em doentes com resposta num estudo de prevenção da recaída na perturbação de ansiedade social, com a duração de 6 meses. A eficácia de 5, 10 e 20 mg de escitalopram foi demonstrada num estudo de determinações de doses com a duração de 24 semanas.

Perturbação da Ansiedade Generalizada

Escitalopram em doses de 10 e 20 mg/dia foi eficaz em todos os quatro estudos controlados com placebo.

Em dados de três estudos com desenhos semelhantes compreendendo 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 do escitalopram 20 mg/dia foi demonstrada num estudo randomizado de manutenção da eficácia de 24 a 76 semanas, em 373 doentes que haviam respondido durante a fase inicial de 12 semanas de tratamento aberto.

Perturbação Obsessiva-Compulsiva

No estudo clínico randomizado, em dupla ocultação, 20 mg por dia de escitalopram diferenciaram-se do placebo na pontuação total de Y-BOCS após 12 semanas. Após 24 semanas, ambas as doses de 10 mg e 20 mg por dia de escitalopram foram superiores quando comparadas com o placebo.

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção é quase completa e independente da ingestão de alimentos. (Tempo médio para atingir a concentração máxima (t_{max} médio) é de 4 horas após administração de doses múltiplas). As gotas orais, solução são bioequivalentes a Ciprex comprimidos, esperando-se que a biodisponibilidade absoluta do escitalopram seja cerca de 80% da do citalopram.

Distribuição

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

Biotransformação

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 desmetilados e bidesmetilados correspondem normalmente a 28-31% e <5%, respetivamente, da concentração de escitalopram. A biotransformação de 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_{1/2} b), após administração de doses múltiplas, é de cerca de 30 horas sendo a depuração plasmática oral (Cl_{oral}) cerca de 0,6 l/min. Os metabolitos principais têm uma semivida significativamente mais longa. Assume-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

A farmacocinética é linear. Os níveis plasmáticos do estado estacionário são atingidos em cerca de 1 semana. A administração de uma dose diária de 10 mg origina concentrações médias em estado estacionário de 50 nmol/l (valores entre 20 e 125 nmol/l).

Doentes idosos (> 65 anos)

Escitalopram aparenta ser eliminado mais lentamente em doentes idosos, quando comparados com doentes mais jovens. A exposição sistémica (AUC) é cerca de 50% mais elevada em doentes idosos comparativamente a voluntários jovens saudáveis (ver secção 4.2).

Função hepática diminuída

Em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada (Critérios de Child-Pugh A e B), a semivida de 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 a quem foi administrado o composto racémico citalopram, foi observada uma semivida mais longa e um menor aumento na exposição (Clcr 10-53 ml/min). As concentrações plasmáticas dos metabolitos não foram estudadas, mas podem estar elevadas (ver secção 4.2).

Polimorfismo

Foi observado que metabolizadores fracos no que se refere ao CYP2C19 atingem uma concentração plasmática de escitalopram dupla da verificada em metabolizadores completos. Não foi observada alteração significativa na exposição em metabolizadores fracos no que se refere ao 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, atendendo a que os estudos de ligação toxicocinéticos e toxicológicos, efetuados 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 tratamento durante algumas semanas, 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 sem efeito foram superiores (8 vezes) 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. Os achados encontram-se provavelmente relacionados com uma influência exagerada sobre as

aminas biogénicas, ou seja, são secundários aos efeitos farmacológicos principais, resultando em efeitos hemodinâmicos (redução do fluxo coronário) e isquémia. Contudo, 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 sugerem que estes achados tenham uma correlação clínica.

Foi observado aumento do teor de fosfolípidos em alguns tecidos, como por exemplo, nos pulmões, nos epidídimos e no fígado, após administração a ratos durante períodos mais prolongados de escitalopram e citalopram. As alterações ao nível dos epidídimos e do fígado foram observadas para exposições semelhantes às do homem. O efeito é reversível após a interrupção do tratamento. Verificou-se que a acumulação de fosfolípidos (fosfolipidose) em animais está relacionada com muitos medicamentos anfílicos catiónicos. Desconhece-se se este fenómeno possui importância significativa para o homem.

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 evidenciou taxas de sobrevivência reduzidas durante o período de lactação na sequência de exposições em termos de AUC superiores às verificadas durante a utilização clínica.

Estudos de fertilidade em animais revelaram que o citalopram origina uma redução do índice de fertilidade e de fecundação, redução do número de nidações e anomalias no esperma, para exposições bastante mais elevadas do que as que acontecem em humanos.

Não existem dados disponíveis para o escitalopram relacionados com estes parâmetros.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Galhato de Propilo
Ácido Cítrico, anidro
Etanol 96%
Hidróxido de sódio.
Água purificada.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a abertura, as gotas devem ser utilizadas no prazo de 8 semanas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Após a abertura, o frasco não deve ser conservado acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

15 ml em frasco de vidro castanho, com conta-gotas (polietileno) e tampa de rosca resistente à abertura por crianças (polipropileno).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dinamarca

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

Nº de registo: 5049739 – 15 ml gotas orais, solução, frasco de vidro tipo II + aplicador

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

Data da primeira autorização: 28 agosto 2007
Data da última renovação: 27 dezembro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

26 de setembro de 2019