

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Escitasan, 10 mg, tabletki powlekane

Escitasan, 20 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Escitasan 10 mg: Każda tabletki zawiera 10 mg escytalopramu (*Escitalopramum*) w postaci szczawianu.

Escitasan 20 mg: Każda tabletki zawiera 20 mg escytalopramu (*Escitalopramum*) w postaci szczawianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Escitasan 10 mg: Owalne (ok. 8,1 x 5,6 mm), białe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie.

Tabletka może być podzielona na dwie równe części.

Escitasan 20 mg: Owalne (ok. 11,6 x 7,1 mm), białe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie.

Tabletka może być podzielona na dwie równe części.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie depresyjnych epizodów dużej depresji.

Leczenie lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii.

Leczenie fobii społecznej.

Leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych.

Leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych wynoszących powyżej 20 mg.

Produkt leczniczy Escitasan podaje się w pojedynczej dawce dobowej i może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

##### Epizody dużej depresji

Zwykła dawka to 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę.

Działanie przeciwdepresyjne uzyskuje się zazwyczaj po 2 - 4 tygodniach stosowania produktu. Po ustąpieniu objawów, leczenie należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy, aby uzyskać utrwalenie się odpowiedzi na leczenie.

### Lęk napadowy z agorafobią lub bez agorafobii

W pierwszym tygodniu zaleca się dawkę początkową 5 mg, a następnie zwiększenie dawki do 10 mg na dobę. Dawkę można następnie zwiększać, maksymalnie do 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

Maksymalną skuteczność osiąga się po około 3 miesiącach stosowania produktu. Leczenie trwa kilka miesięcy.

### Fobia społeczna

Zwykła dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Na ogół poprawę stanu klinicznego uzyskuje się po 2-4 tygodniach leczenia. Dawka może zostać następnie zmniejszona do 5 mg lub zwiększona maksymalnie do 20 mg na dobę, zależnie od indywidualnej reakcji pacjenta.

Fobia społeczna jest chorobą o przebiegu przewlekłym i zalecane jest kontynuowanie terapii przez 12 tygodni w celu uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie. Długoterminowa terapia osób odpowiadających na leczenie była analizowana przez 6 miesięcy, można ją rozważyć indywidualnie w celu zapobiegania nawrotom choroby; efekty prowadzonej terapii powinny być regularnie oceniane.

Fobia społeczna jest ściśle zdefiniowanym rozpoznaniem określonej choroby; nie należy jej mylić z nadmierną nieśmiałością. Farmakoterapia jest wskazana wyłącznie wtedy, kiedy zaburzenie to w istotny sposób utrudnia wykonywanie pracy zawodowej i kontakty społeczne.

Nie przeprowadzono oceny pozycji omawianego leczenia w odniesieniu do poznawczej terapii behawioralnej. Farmakoterapia stanowi element kompleksowego postępowania terapeutycznego.

### Uogólnione zaburzenia lękowe

Dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę.

U pacjentów reagujących na leczenie, otrzymujących dawkę 20 mg/dobę, odpowiedź na leczenie badano przez 6 miesięcy. W regularnych odstępach czasu należy oceniać korzyści wynikające z leczenia i stosowaną dawkę (patrz punkt 5.1).

### Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

Dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne to choroba przewlekła i pacjenci powinni być leczeni przez odpowiedni okres tak, aby istniała pewność, że objawy ich choroby ustąpiły.

W regularnych odstępach czasu należy oceniać korzyści wynikające z leczenia i stosowaną dawkę (patrz punkt 5.1).

### Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Nie badano skuteczności stosowania produktu Escitasan w fobii społecznej u osób w podeszłym wieku.

### Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Produkt Escitasan nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CL<sub>CR</sub> poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

W pierwszych dwóch tygodniach leczenia zaleca się stosowanie początkowej dawki 5 mg na dobę u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaleca się zachowanie wyjątkowej ostrożności, również podczas dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

#### Osoby wolno metabolizujące leki przy udziale izoenzymu CYP2C19

Dla pacjentów, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem izoenzymu CYP2C19, zaleca się dawkę początkową 5 mg na dobę w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

#### Objawy odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia

Należy unikać nagłego odstawienia leku. Kończąc leczenie produktem Escitasan dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres przynajmniej 1 - 2 tygodni, aby uniknąć wystąpienia objawów odstawiennych (patrz punkt 4.4 oraz 4.8). W przypadku wystąpienia objawów nietolerowanych przez pacjenta, będących następstwem zmniejszania dawki lub odstawienia leku, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki w bardziej stopniowy sposób.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na escytalopram lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Jednoczesne leczenie z nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane z powodu ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego z pobudzeniem, drżenia, hipertermii, itd. (patrz punkt 4.5).

Skojarzenie escytalopramu z odwracalnymi inhibitorami MAO-A (np. moklobemidem) lub z odwracalnymi nie selektywnymi inhibitorami MAO (linezolid) jest przeciwwskazane z powodu ryzyka wywołania zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5)

Escytalopram jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznaniem wydłużeniem odstępu QT lub z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.

Stosowanie escytalopramu z innymi produktami leczniczymi mogącymi wydłużać odstęp QT jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5)

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Wymienione poniżej specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania odnoszą się do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitors).

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Produkt Escitasan nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u grupy, której podawano placebo. Jeśli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

#### Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami lęku w początkowym okresie leczenia środkami przeciwdepresyjnymi może nastąpić nasilenie objawów lękowych. Ta paradoksalna reakcja

zazwyczaj ustępuje w ciągu dwóch tygodni kontynuowanego leczenia. Zaleca się stosowanie małej dawki początkowej, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia stanów lękowych (patrz punkt 4.2).

#### Napady drgawkowe

Stosowanie leku należy przerwać u każdego pacjenta, u którego wystąpią drgawki. U pacjentów z niestabilną padaczką należy unikać stosowania leków z grupy SSRI, a pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni pozostawać pod dokładną kontrolą. Leki z grupy SSRI należy odstawić w razie zwiększenia częstości występowania napadów drgawkowych.

#### Mania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy SSRI u pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie. Leki z grupy SSRI należy odstawić u każdego pacjenta, u którego wystąpi faza maniakalna.

#### Cukrzyca

U chorych na cukrzycę leczenie środkami z grupy SSRI może wpływać na kontrolowane uprzednio stężenie glukozy we krwi (hipoglikemia lub hiperglikemia). Wymagać to może zmiany dawkowania insuliny oraz (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

#### Samobójstwo/myśli samobójcze

Depresja wiąże się ze zwiększeniem zagrożenia występowania myśli samobójczych, samouszkodzenia się i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Zagrożenie to utrzymuje się aż do istotnej remisji. Poprawa może nie nastąpić w pierwszych paru tygodniach leczenia lub przez dłuższy okres terapii i pacjentów należy dokładnie monitorować aż do jej wystąpienia. Ogólne doświadczenia kliniczne wskazują, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie ustępowania objawów choroby.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się escytalopram, również mogą się wiązać ze zwiększeniem ryzyka zdarzeń związanych z samobójstwem. Ponadto zaburzenia te mogą przebiegać z dużym zaburzeniem depresyjnym. Podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zatem zachować te same środki ostrożności co podczas leczenia pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub ze znacznie nasilonymi myślami o samobójstwie przed rozpoczęciem leczenia są bardziej zagrożeni myślami lub próbami samobójczymi, i dlatego powinni być dokładnie monitorowani podczas leczenia. Meta-analiza badań klinicznych kontrolowanych placebo leków przeciwdepresyjnych u pacjentów dorosłych z zaburzeniami psychicznymi wykazuje zwiększone ryzyko występowania zachowań samobójczych w grupie leków przeciwdepresyjnych w porównaniu do grupy placebo u pacjentów poniżej 25 roku życia.

Z tego powodu, należy objąć ścisłą kontrolą na początku leczenia oraz w czasie zmiany dawki wszystkich pacjentów, a szczególnie tych z grupy wysokiego ryzyka.

Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o potrzebie monitorowania w kierunku pogorszenia klinicznego, wystąpienia zachowań i myśli samobójczych oraz niezwykłych zmian w zachowaniu i natychmiastowego zwrócenia się o poradę do lekarza, gdy tylko wystąpią takie objawy.

#### Akatyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI (SNRI – Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors) wiąże się z rozwojem akatyzji, charakteryzującej się nieprzyjemnie odczuwalnym stanem niepokoju i potrzebą poruszania się, którym często towarzyszy niezdolność siedzenia lub stania bez ruchu. Wystąpienie akatyzji jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia. Zwiększenie dawki może być szkodliwe u pacjentów, u których wystąpią te objawy.

### Hiponatremia

W rzadkich przypadkach informowano o występowaniu hiponatremii podczas leczenia środkami z grupy SSRI. Hiponatremia jest zapewne spowodowana przez zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (wazopresyny) - SIADH i na ogół ustępuje po odstawieniu leku. Należy zachować ostrożność u zagrożonych pacjentów, tzn. osób w podeszłym wieku, z marskością wątroby lub jednocześnie leczonych środkami, które powodują hiponatremię.

### Krwotoki

Podczas stosowania leków z grupy SSRI informowano o krwawieniu w obrębie skóry w postaci wybroczyn i plamicy. U pacjentów leczonych środkami z grupy SSRI należy zachować ostrożność, zwłaszcza wtedy, jeśli równocześnie stosuje się u nich doustne leki przeciwzakrzepowe, leki wpływające na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne oraz pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, tyklopidynę oraz dipyrydamol) oraz u pacjentów z rozpoznaną skazą krwotoczną.

### Leczenie elektrowstrząsami

Doświadczenia kliniczne dotyczące równoczesnego stosowania leków z grupy SSRI i leczenia elektrowstrząsami są ograniczone, i dlatego zaleca się zachowanie ostrożności.

### Zespół serotoninowy

Należy zachować ostrożność stosując escytalopram w skojarzeniu z lekami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak sumatryptan lub inne tryptany, tramadol i tryptofan.

W rzadkich przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących równocześnie leki z grupy SSRI oraz środki lecznicze o działaniu serotoninergicznym. Na wystąpienie tego zespołu wskazuje jednoczesne wystąpienie takich objawów, jak pobudzenie, drżenia mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia. W razie wystąpienia takiego zespołu objawów, lek z grupy SSRI i lek o działaniu serotoninergicznym należy natychmiast odstawić oraz rozpocząć leczenie objawowe.

### Dziurawiec zwyczajny

Stosowanie w skojarzeniu leków z grupy SSRI i preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

### Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia są częste, zwłaszcza jeśli odstawienie leku jest nagłe (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane obserwowane po odstawieniu leku wystąpiły u około 25% pacjentów leczonych escytalopramem i 15% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, takich jak czas trwania leczenia i dawka oraz szybkość zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne i umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów mogą być silnie wyrażone.

Zazwyczaj objawy występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu leku, choć istnieją bardzo rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę leku. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W przypadku odstawiania leku zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki escytalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz „Objawy odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia”, punkt 4.2).

### Choroba niedokrwienna serca

Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (patrz punkt 5.3).

### Wydłużenie odstępu QT

Stwierdzono, że escytalopram powoduje, zależne od dawki, wydłużenie odstępu QT.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT oraz arytmii komorowych, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*, głównie u kobiet, u osób z hipokaliemią oraz u pacjentów z występującym wcześniej wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 oraz 5.1).

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów ze znaczną bradykardią lub u pacjentów po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego lub z niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia lub hipomagnezemia zwiększają ryzyko powstania złośliwych zaburzeń rytmu, w związku z tym należy wyrównać te zaburzenia przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem.

U pacjentów ze stabilną chorobą serca należy rozważyć wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem.

W razie wystąpienia zaburzeń rytmu serca podczas leczenia escytalopramem, należy przerwać leczenie oraz wykonać badanie EKG.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### **Interakcje farmakodynamiczne**

#### Przeciwwskazane leczenie skojarzone:

##### *Nieselektywne inhibitory MAO*

U pacjentów leczonych środkiem z grupy SSRI w skojarzeniu z nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) oraz u pacjentów, którzy niedawno przegrali leczenie środkiem z grupy SSRI i rozpoczęli leczenie inhibitorem MAO, donoszono o wystąpieniu ciężkich reakcji (patrz punkt 4.3). W niektórych przypadkach u pacjentów wystąpił zespół serotoninowy (patrz punkt 4.8).

Przeciwwskazane jest stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z nieselektywnymi inhibitorami MAO. Stosowanie escytalopramu można rozpocząć 14 dni po zaprzestaniu stosowania nieodwracalnego inhibitora MAO i przynajmniej jeden dzień po zaprzestaniu stosowania moklobemidu, będącego odwracalnym inhibitorem MAO. Między odstawieniem escytalopramu a rozpoczęciem leczenia nieselektywnym inhibitorem MAO należy zachować co najmniej 7-dniową przerwę.

##### *Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)*

Ze względu na zagrożenie wystąpieniem zespołu serotoninowego nie jest zalecane stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z inhibitorem MAO-A (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy je rozpocząć podając minimalną zalecaną dawkę, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

##### *Odwracalny nie-selektywny inhibitor MAO (linezolid)*

Linezolid należący do antybiotyków jest odwracalnym nie-selektywnym inhibitorem MAO, nie powinien być podawany pacjentom leczonym escytalopramem. Jeśli skojarzenie jest konieczne, należy zastosować najmniejszą możliwą dawkę pod ścisłą kontrolą medyczną (patrz punkt 4.3).

##### *Nieodwracalny selektywny inhibitor MAO-B (selegilina)*

Podczas stosowania escytalopramu w skojarzeniu z selegiliną (nieodwracalny inhibitor MAO-B), należy zachować ostrożność ze względu na zagrożenie wystąpieniem zespołu serotoninowego.

Stosowanie selegiliny w dawkach do 10 mg na dobę w skojarzeniu z racemicznym cytalopramem było bezpieczne.

#### *Wydłużenie odstępu QT*

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych escytopramu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT. Nie można wykluczyć addytywnego działania escytopramu i tych produktów. Z tego względu przeciwwskazane jest stosowanie escytopramu w skojarzeniu z produktami leczniczymi, wydłużającymi odstęp QT, takimi jak, leki przeciwaritmiczne klasy IA I III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscacyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna), itp.

#### Leczenie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności:

##### *Leki o działaniu serotoninergicznym*

Podawanie w skojarzeniu z lekami o działaniu serotoninergicznym (np. tramadol, sumatryptan oraz inne tryptany) może prowadzić do zespołu serotoninowego.

##### *Leki obniżające próg drgawkowy*

Leki z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania w skojarzeniu z innymi lekami, które mogą obniżać próg drgawkowy (np. lekami przeciwdepresyjnymi (lekami trójpierścieniowymi, lekami z grupy SSRI), lekami neuroleptycznymi (pochodnymi fenotiazyny, pochodnymi tioksantenu i pochodnymi butyrofenonu), meflochimą, bupropionem i tramadolem).

##### *Lit, tryptofan*

Informowano o nasileniu działania w przypadkach stosowania leków z grupy SSRI w skojarzeniu z litem lub tryptofanem. Z tego względu należy zachować ostrożność podejmując skojarzone leczenie środkami z grupy SSRI oraz wymienionymi lekami.

##### *Dziurawiec zwyczajny*

Stosowanie w skojarzeniu leków z grupy SSRI i preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

##### *Krwotoki*

Stosowanie escytopramu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może wpływać na ich działanie. W czasie wprowadzania leczenia escytopramem lub jego odstawiania u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy prowadzić dokładną kontrolę parametrów krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4).

##### *Alkohol*

Nie należy oczekiwać interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych escytopramu z alkoholem. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych, równoczesne spożycie alkoholu nie jest zalecane.

## **Interakcje farmakokinetyczne**

### Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne escytopramu

Metabolizm escytopramu zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6 mogą również przyczyniać się do metabolizowania escytopramu, choć w mniejszym stopniu. Wydaje się, że metabolizm głównego metabolitu S-DCT (demetylowanego escytopramu) jest częściowo katalizowany przez CYP2D6.

Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z 30 mg omeprazolu raz na dobę (inhibitor CYP2C9) spowodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu.

Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z 400 mg cymetydyny dwa razy na dobę (umiarkowanie silny inhibitor enzymów) spowodowało umiarkowane (o około 70%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania escytalopramu w skojarzeniu z cymetydyną. Może być wymagane dostosowanie dawki.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania w skojarzeniu z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazolem, ezomeprazolem, fluwoksaminą, lanzoprazolem, tyklopidyną). Konieczne może być zmniejszenie dawki escytalopramu na podstawie wyników monitorowania działań niepożądanych podczas leczenia skojarzonego.

#### Wpływ escytalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

Escytalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania escytalopramu w skojarzeniu z lekami, które są metabolizowane głównie z udziałem tego enzymu i mają mały wskaźnik terapeutyczny, np. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowane w niewydolności serca) lub niektóre leki działające na OUN, metabolizowane głównie z udziałem CYP2D6, np. leki przeciwdepresyjne, takie jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub leki przeciwpyschotyczne, takie jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Podawanie w skojarzeniu z dezypraminą lub metoprololem spowodowało w obydwu przypadkach dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu tych dwóch substratów CYP2D6.

Badania *in vitro* wykazały, że escytalopram może również wykazywać słabe działanie hamujące na izoenzym CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania w skojarzeniu leków metabolizowanych z udziałem CYP2C19.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania escytalopramu w okresie ciąży są ograniczone.

W badaniach nad toksycznym działaniem escytalopramu na rozrodczość, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano działanie toksyczne na zarodek i płód, ale nie stwierdzono zwiększonej częstości wad wrodzonych (patrz punkt 5.3).

Produktu Escitasan nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu zagrożeń i korzyści.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie SSRI podczas ciąży, zwłaszcza w późnym okresie, może powodować zwiększenie ryzyka przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (PPHN, ang. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn). Zaobserwowana skala ryzyka to 5 takich przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej stwierdza się 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 ciąż.

Noworodka należy poddać obserwacji, jeśli matka kontynuuje stosowanie produktu Escitasan w późniejszych stadiach ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. W okresie ciąży należy unikać nagłego odstawienia leku.

Po stosowaniu przez matkę leku z grupy SSRI/SNRI w późniejszych stadiach ciąży, u noworodka wystąpić mogą następujące objawy: zaburzenia oddechowe, sinica, bezdech, napady drgawek, wahania ciepłoty ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, zmniejszone napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenia, drżączka, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być wynikiem działania serotonergicznego lub reakcji odstawienia. W większości przypadków powikłania pojawiają się



natychmiast lub wkrótce (<24 h) po porodzie.

#### Laktacja

Przypuszcza się, że escytalopram wydziela się do mleka matki. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku.

#### Płodność

Dane wynikające z badań przeprowadzonych u zwierząt wykazały, że cytalopram może upośledzać jakość nasienia u mężczyzn (patrz punkt 5.3).

Przypadki zgłaszane podczas stosowania niektórych SSRI u ludzi wykazały, że wpływ na jakość nasienia jest odwracalny. Dotychczas nie obserwowano wpływu na płodność u ludzi.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Wykazano, że escytalopram nie wpływa na sprawność intelektualną ani psychofizyczną, ale wszelkie leki psychoaktywne mogą zmieniać zdolność osądu lub sprawność. Pacjentów należy ostrzec przed ryzykiem wpływu leku na ich zdolność prowadzenia samochodu i obsługi urządzeń mechanicznych.

### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane występują najczęściej w pierwszym lub drugim tygodniu leczenia, a ich nasilenie i częstość występowania na ogół ulegają zmniejszeniu wraz z kontynuacją leczenia.

Znane reakcje niepożądane na leki z grupy SSRI, zgłaszane również w przypadku stosowania escytalopramu w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych lub jako zdarzenia spontaniczne po wprowadzeniu leku do obrotu, przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania.

Dane o częstości występowania pochodzą z badań klinicznych, nie skorygowano ich z uwzględnieniem stosowania placebo.

Częstość występowania określono jako:

bardzo często (>1/10),

często (>1/100 do <10),

niezbyt często (>1/1000 do < 1/100),

rzadko (>10 000 do <1/1000),

bardzo rzadko (<1/10 000) lub nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

	<b>Bardzo często (&gt;1/10)</b>	<b>Często (&gt;1/100 do &lt;10)</b>	<b>Niezbyt często (&gt;1/1000 do &lt; 1/100)</b>	<b>Rzadko (&gt;10 000 do &lt;1/1000)</b>	<b>Częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych)</b>
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała		Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
Zaburzenia serca			Częstoskurcz	Bradykardia	Komorowe zaburzenia rytmu w tym zaburzenia typu <i>torsades de pointes</i> <sup>1</sup> , wydłużenie odcinka QT w EKG.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Trombocytopenia
Zaburzenia układu nerwowego		Bezsensowność, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenia	Zespół serotoninowy	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki, niepokój psychoruchowy/ akatyzyja <sup>2</sup>
Zaburzenia oka			Rozszerzenie źrenic. Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie zatok, ziewanie	Krwawienia z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Biegunka, zaparcia, wymioty, suchość w ustach	Krwawienie z przewodu pokarmowego (obejmujące krwawienie z odbytnicy)		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Zatrzymanie moczu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zwiększona potliwość	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd		Siniaki, obrzęki naczynioruchowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów i bóle mięśni			
Zaburzenia endokrynologiczne					Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu, zwiększenie apetytu			Hiponatremia, jadłowstręt <sup>2</sup>
Zaburzenia naczyniowe					Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, gorączka	Obrzęk		
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zapalenie wątroby
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Mężczyźni: zaburzenia wytrysku, impotencja	Kobiety: krwotok maciczny, krwotok miesięczkowy		Mlekotok Mężczyźni: priapizm
Zaburzenia psychiczne		Niepokój, niepokój ruchowy, nieprawidłowe marzenia	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady paniki, stan splątania	Agresja, depersonalizacja, omamy, zdarzenia związane	Mania, zachowania i myśli samobójcze <sup>1</sup>

		senne, zmniejszone libido; kobiety: brak orgazmu		z samobójstwem (patrz punkt 4.4)	
--	--	---	--	-------------------------------------	--

<sup>1</sup> Przypadki myśli i zachowań samobójczych obserwowano w czasie leczenia escytalopramem oraz krótko po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)

<sup>2</sup> Informowano o danych reakcjach niepożądanych leków z grupy SSRI (patrz punkt 4.4).

#### Wydłużenie odstępu QT

Po wprowadzeniu leku do obrotu informowano o przypadkach wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu w tym zaburzeń typu *torsades de pointes*, głównie u pacjentów płci żeńskiej, u osób z hipokaliemią lub z występującym wcześniej wydłużeniem odstępu QT lub z inną chorobą serca (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).

#### Działanie tej grupy leków

Dane epidemiologiczne przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych wykazały, że u pacjentów otrzymujących SSRI oraz TCA częściej występuje ryzyko złamań kości. Mechanizm powodujący to ryzyko nie jest znany.

#### Objawy odstawienia obserwowane po odstawieniu leku

Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagle) często prowadzi do objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenia, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie oraz (lub) utrzymywać się dłużej. W przypadku, gdy stosowanie escytalopramu nie jest już dłużej wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie leku przez zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4).

### **4.9 Przedawkowanie**

#### Toksyczność

Dane kliniczne na temat przedawkowania escytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków. W większości przypadków informowano o łagodnym nasileniu objawów lub niewystępowaniu objawów. Rzadko informowano o zgonach w wyniku przedawkowania samego escytalopramu. W większości przypadków dochodziło do przedawkowania przyjętych jednocześnie leków. Przyjęte dawki od 400 do 800 mg samego escytalopramu nie powodowało ciężkich objawów.

#### Objawy

Do objawów obserwowanych w zgłaszanych przypadkach przedawkowania escytalopramu zalicza się głównie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy, drżenia i pobudzenia po rzadkie przypadki zespołu serotoninowego, drgawek i śpiączki), układu pokarmowego (nudności/wymioty) i układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie tętnicze, częstoskurcz, wydłużenie odstępu QT i niemiarywość) oraz zaburzenia gospodarki elektrolitowej i wodnej (hipokaliemia, hiponatremia).

#### Postępowanie

Nie ma swojego antidotum. Należy udrożnić drogi oddechowe i utrzymywać ich drożność oraz zapewnić dostateczną podaż tlenu i prawidłową czynność układu oddechowego. Należy rozważyć zastosowanie płukania żołądka oraz podanie węgla aktywowanego. Płukanie żołądka należy wykonać możliwie jak najszybciej po doustnym przyjęciu leku. Zaleca się monitorowanie czynności serca i objawów czynności życiowych oraz stosowanie ogólnego leczenia objawowego podtrzymującego czynności organizmu. W przypadku przedawkowania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca/

bradyarytmią, u pacjentów stosujących skojarzone leczenie z produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT lub u pacjentów ze zmienionym metabolizmem np. z zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się monitorowanie EKG.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.

Kod ATC: N 06 AB 10.

#### Mechanizm działania

Escytopram jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (5-HT) o dużym powinowactwie do pierwotnego miejsca wiązania. Wiąże się również z allosterycznym miejscem na transporterze serotoniny, ale powinowactwo jest 1000 razy mniejsze.

Escytopram nie ma powinowactwa do wielu receptorów, w tym 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>, receptorów adrenergicznych  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  i  $\beta$ , histaminowych H<sub>1</sub>, muskarynowych cholinergicznym, benzodiazepinowych i opioidowych lub to powinowactwo jest niewielkie.

Hamowanie wychwytu zwrotnego 5-HT jest jedynym prawdopodobnym mechanizmem działania wyjaśniającym farmakologiczne i kliniczne działanie escytopramu.

#### Działanie farmakodynamiczne

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu EKG u zdrowych osób, zmiana odstępu QT<sub>c</sub> w stosunku do stanu wyjściowego (korekta metodą Fridericia) wyniosła 4,3 milisekund (90% CI: 2,2, 6,4) po dawce 10 mg na dobę i 10,7 milisekund (90% CI: 8,6, 12,8) milisekund po dawce 30 mg na dobę (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 oraz 4.9).

#### Skuteczność kliniczna

##### *Duże epizody depresyjne*

Escytopram okazał się skuteczny w krótkoterminowym leczeniu dużych epizodów depresyjnych w trzech z czterech krótkoterminowych (8-tygodniowych) badaniach z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo. W długoterminowym badaniu dotyczącym profilaktyki nawrotów, 274 pacjentów, którzy odpowiedzieli na escytopram w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę podczas początkowej 8-tygodniowej fazy otwartej, zostało zrandomizowanych do kontynuacji leczenia escytopramem w tej samej dawce lub placebo, w czasie do 36 tygodni.

W tym badaniu u pacjentów, u których kontynuowano podawanie escytopramu, czas do nawrotu choroby w przeciągu następujących 36 tygodni był znacząco dłuższy, w stosunku do czasu u tych, którzy otrzymywali placebo.

##### *Fobia społeczna*

Escytopram okazał się skuteczny zarówno w trzech krótkoterminowych (12-tygodniowych) badaniach oraz u osób odpowiadających na leczenie w 6-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobieganiu nawrotom fobii społecznej. W 24-tygodniowym badaniu, którego celem było ustalenie sposobu dawkowania, wykazano skuteczność escytopramu w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg.

##### *Uogólnione zaburzenia lękowe*

Escytopram w dawkach 10 mg i 20 mg był skuteczny w 4 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo.

Zbiorcze dane z trzech badań o podobnym schemacie obejmujące 421 pacjentów leczonych escytopramem i 419 pacjentów otrzymujących placebo wykazały odpowiedź na leczenie

u odpowiednio 47,5% i 28,9% osób, i brak odpowiedzi u odpowiednio 37,1% i 20,8%. Utrzymujące się działanie obserwowano od 1. tygodnia leczenia.

Podtrzymanie skuteczności escytalopramu w dawce 20 mg/dobę wykazano w okresie od 24 do 76 tygodnia, w randomizowanym badaniu oceniającym skuteczność leczenia u 373 pacjentów, u których odpowiedź na leczenie występowała w początkowym otwartym badaniu, prowadzonym przez 12 tygodni.

#### *Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne*

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, pacjenci otrzymujący escytalopram w dawce 20 mg na dobę po 12 tygodniach wyodrębnili się pod względem całkowitej punktacji w skali Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo. Po 24 tygodniach, pacjenci otrzymujący escytalopram w dawkach 10 i 20 mg na dobę wykazywali przewagę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Zapobieganie nawrotom wykazano dla escytalopramu w dawkach 10 i 20 mg na dobę u pacjentów, którzy wykazali pożądaną reakcję na escytalopram w trwającej 16 tygodni fazie otwartej i byli poddawani leczeniu w trwającej 24 tygodnie randomizowanej, kontrolowanej placebo fazie próby podwójnie ślepej.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie:

Escytalopram wchłania się nieomal całkowicie, niezależnie od spożycia pokarmu (średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia wartość  $T_{max}$  wynosi 4 godziny po podaniu dawki wielokrotnej). Należy się spodziewać, że bezwzględna biodostępność escytalopramu wyniesie około 80%, podobnie jak racemicznego cytalopramu.

### Dystrybucja:

Pozorna objętość dystrybucji ( $V_{d,\beta}/F$ ) po podaniu doustnym wynosi około 12 do 26 l/kg mc. Escytalopram i jego główne metabolity wiążą się z białkami osocza w mniej niż 80%.

### Biotransformacja:

Escytalopram jest metabolizowany w wątrobie do metabolitu demetylowanego oraz didemetylowanego. Obydwa metabolity są farmakologicznie czynne. Jest również możliwe, że azot ulega utlenieniu tworząc metabolit w postaci N-tlenku. Zarówno lek macierzysty, jak i metabolity są częściowo wydalane w postaci glukuronidów. Po wielokrotnym podaniu dawki średnie stężenia metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynoszą zazwyczaj odpowiednio 28-31% i <5% stężenia escytalopramu. Biotransformacja escytalopramu do metabolitu demetylowanego zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Możliwy jest również pewien udział izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2D6.

### Eliminacja:

Okres półtrwania wyznaczony w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) po wielokrotnym podaniu dawki wynosi około 30 godzin, a klirens osoczowy po podaniu doustnym ( $Cl_{oral}$ ) wynosi około 0,6 l/min. Okres półtrwania głównych metabolitów jest znamienne dłuższy. Zakłada się, że escytalopram i jego główne metabolity są eliminowane zarówno drogą wątrobową (metaboliczną) jak i nerkową, a zasadnicza część dawki wydalana jest w postaci metabolitów w moczu. Farmakokinetyka ma charakter liniowy. Stan stacjonarny stężenia w osoczu osiągnąć jest po około tygodniu. Średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące 50 nmol/l (zakres od 20 do 125 nmol/l) osiągnęte są podczas podawania dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

### Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Wydaje się, że eliminacja escytalopramu zachodzi wolniej u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Wartość pola pod krzywą stężenie - czas (AUC) jest o około 50 % większa u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami (patrz punkt 4.2).

### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (kryterium A i B według klasyfikacji Childa i Puga) okres półtrwania escytalopramu był około dwa razy dłuższy, a ekspozycja około 60% większa niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

### Zaburzenia czynności nerek

W przypadku podawania racemicznego cytalopramu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek ( $CL_{CR}$  10-53 ml/min) obserwowano dłuższy okres półtrwania oraz niewielkie zwiększenie ekspozycji. Nie badano stężeń w osoczu metabolitów, ale mogą być one zwiększone (patrz punkt 4.2).

### Polimorfizm

Zaobserwowano, że u osób wolno metabolizujących leki przy udziale izoenzymu CYP2C19, stężenie escytalopramu w osoczu było dwa razy większe niż u osób o szybkim metabolizmie. U osób z wolniejszym metabolizmem leków przy udziale izoenzymu CYP2D6 nie zaobserwowano istotnej zmiany ekspozycji (patrz punkt 4.2).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W przypadku escytalopramu nie wykonano pełnego zestawu konwencjonalnych badań nieklinicznych, ponieważ przeprowadzone na szczurach badania toksykologiczno-kinetyczne i toksykologiczne escytalopramu i cytalopramu wykazały podobny profil. Wszystkie informacje dotyczące cytalopramu można zatem odnieść do escytalopramu.

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach escytalopram i cytalopram działały toksycznie na serce, w tym wywoływały zastoinową niewydolność serca, po kilkutygodniowym podawaniu dawek wywołujących ogólne działanie toksyczne. Toksyczne działanie na serce wydaje się mieć raczej związek z maksymalnymi stężeniami w osoczu niż z ogólną ekspozycją (AUC). Maksymalne stężenia w osoczu, gdy brak działań niepożądanych, były 8 razy większe od osiągniętych podczas stosowania klinicznego, a wartość AUC dla escytalopramu była zaledwie 3 do 4 razy większa niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. W przypadku cytalopramu wartości AUC dla S-enancjomeru były 6 do 7 razy większe niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. Wyniki te są zapewne związane z silnym wpływem na aminy biogenne, tzn. wtórne do pierwotnego działania farmakologicznego, skutkując efektem hemodynamicznym (redukcja przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) oraz niedokrwieniem. Jednakże dokładny mechanizm działania kardiotoxycznego nie jest jasny. Doświadczenia kliniczne w stosowaniu cytalopramu oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z escytalopramem nie wskazują, aby wyniki te korelowały z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego.

Po dłuższym podawaniu escytalopramu i cytalopramu u szczurów obserwowano zwiększenie zawartości fosfolipidów w niektórych tkankach, np. płucach, najądrzach i wątrobie. Zwiększenie zawartości fosfolipidów w najądrzach i wątrobie stwierdzono podczas ekspozycji na lek podobnej jak u ludzi. Działanie to przemijało po zaprzestaniu podawania leku. Kumulację fosfolipidów (fosfolipidozę) u zwierząt obserwowano w związku z wieloma lekami o właściwościach amfifilnych kationów. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma jakieś znaczenie u człowieka.

W badaniu toksycznego oddziaływania na rozwój u szczurów działanie embriotoksyczne (zmniejszenie masy ciała płodów i przemijające opóźnienie kostnienia) obserwowano po narażeniu wyrażonym wartością AUC większą od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego. Nie stwierdzono zwiększonej częstości wad rozwojowych. Badania w okresie okołopłodzeniowym wykazały zmniejszenie przeżywalności w okresie laktacji, podczas narażenia wyrażonego wartością AUC większego od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego.

Dane przedkliniczne wykazały, że po ekspozycji na dawki cytalopramu znacznie przekraczające stosowane u ludzi, indukuje on zmniejszenie wskaźnika płodności oraz wskaźnika ciężowego, zmniejszenie liczby implantacji ciąży oraz nieprawidłowości nasienia. Brak danych przedklinicznych dotyczących tych aspektów dla escytalopramu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń kapsułki:

Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka:

##### *Opadry White Y-1-7000:*

Hypromeloza 6 cP  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 400

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry oPA/Alu/PVC-Aluminium

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 200, 500 tabletek

30 x 1, 49 x 1, 100 x 1 tabletek (opakowanie jednostkowe)

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

STADA Arzneimittel AG, Stadastraße 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Escitasan, 10 mg: Pozwolenie nr: 17033

Escitasan, 20 mg: Pozwolenie nr: 17034

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

2010.06.22

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2012.09.16