

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Escipram, 5 mg, tabletki powlekane  
Escipram, 10 mg, tabletki powlekane  
Escipram, 15 mg, tabletki powlekane  
Escipram, 20 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Escipram, 5 mg - jedna tabletki powlekana zawiera 5 mg escytopramu w postaci szczawianu.  
Escipram, 10 mg - jedna tabletki powlekana zawiera 10 mg escytopramu w postaci szczawianu.  
Escipram, 15 mg - jedna tabletki powlekana zawiera 15 mg escytopramu w postaci szczawianu.  
Escipram, 20 mg - jedna tabletki powlekana zawiera 20 mg escytopramu w postaci szczawianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Escipram, 5 mg  
Okrągłe (średnica około 5,1 mm), obustronnie wypukłe, białe lub białawe tabletki powlekane.

Escipram, 10 mg  
Owalne (8,1 x 5,6 mm), białe lub białawe tabletki powlekane z linią podziału z jednej strony.  
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Escipram, 15 mg  
Owalne (10,4 x 5,6 mm), białe lub białawe tabletki powlekane z linią podziału z jednej strony.  
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Escipram, 20 mg  
Owalne (11,6 x 7,1 mm), białe lub białawe tabletki powlekane z linią podziału z jednej strony.  
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów ciężkiej depresji.  
Leczenie lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii.  
Leczenie fobii społecznej.  
Leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego.  
Leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych wynoszących powyżej 20 mg.

### Epizody ciężkiej depresji

Zwykle stosuje się dawkę 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 leku. Po ustąpieniu objawów, leczenie należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy, aby utrwalić odpowiedź 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 zwiększyć, 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

Zwykle stosuje się dawkę 10 mg raz na dobę. Na ogół poprawę stanu klinicznego uzyskuje się po 2–4 tygodniach leczenia. Dawkę można następnie zmniejszyć do 5 mg lub zwiększyć 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. Długotrwałą terapię osób odpowiadających na leczenie analizowano 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 badań porównujących omawiane leczenie z poznawczą terapią behawioralną. Farmakoterapia stanowi element kompleksowego postępowania terapeutycznego.

### Zaburzenia lękowe uogólnione

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

Długotrwałą terapię osób odpowiadających na leczenie analizowano przez 6 miesięcy u pacjentów przyjmujących dawkę 20 mg na dobę. Efekty prowadzonej terapii powinny być regularnie oceniane (patrz punkt 5.1).

### Zaburzenia 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.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne to choroba przewlekła i pacjenci powinni być leczeni odpowiednio długo, aby uzyskać pewność, że objawy choroby ustąpiły.

Korzyści terapeutyczne i stosowana dawka powinny być regularnie oceniane (patrz punkt 5.1).

### Dzieci i młodzież

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

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

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

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

#### 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 (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w pierwszych dwóch tygodniach leczenia zaleca się stosowanie początkowej dawki 5 mg na dobę. 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).

#### Reakcje odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia

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

### **Sposób podania**

Podanie doustne

Produkt Escipram podaje się w pojedynczej dawce dobowej i może być przyjmowany z pokarmem lub niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne leczenie z nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane z powodu ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego z m.in. pobudzeniem, drżeniem, hipertermią (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie escytalopramu z odwracalnymi inhibitorami monoaminoooksydazy A (np. moklobemidem) lub linezolidem (odwracalny nioselektywny inhibitor monoaminoooksydazy) jest przeciwwskazane z powodu ryzyka wywołania zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

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

Escytalopram jest przeciwwskazany w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT (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).

#### Dzieci i młodzież

Produkt Escipram nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta zostanie jednak 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 lękiem napadowym 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, jeśli u pacjenta wystąpią drgawki w pierwszym okresie stosowania produktu leczniczego lub jeśli zwiększy się częstość występowania drgawek (u pacjentów z wcześniej zdiagnozowaną padaczką).

U pacjentów z niestabilną padaczką należy unikać stosowania leków z grupy SSRI, a pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni pozostawać pod szczególną kontrolą.

#### 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 maniakałna.

#### Cukrzyca

U chorych na cukrzycę leczenie środkami z grupy SSRI może zaburzać kontrolę stężenia 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 ryzyka występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Zagrożenie to utrzymuje się aż do uzyskania istotnej remisji. Poprawa może nie nastąpić w pierwszych kilku tygodniach leczenia lub przez dłuższy okres terapii i pacjentów należy w tym czasie dokładnie monitorować. Ogólne doświadczenia kliniczne wskazują, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie ustępowania objawów choroby.

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

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. Metaanaliza badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazała, że u pacjentów poniżej 25 roku życia leczonych

lekami przeciwdepresyjnymi występuje zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych.

Na początku leczenia oraz podczas zmiany dawkowania pacjentów, a zwłaszcza tych w grupie wysokiego ryzyka, należy objąć ścisłą kontrolą.

Pacjenci i ich rodziny powinni zostać poinformowani o potrzebie zwrócenia uwagi na każde pogorszenie stanu zdrowia, pojawienie się myśli i zachowań samobójczych bądź innych zmian w zachowaniu. W razie ich wystąpienia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

#### Akazyja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI (SNRI- Serotonin- Norepinephrine Reuptake Inhibitors) wiąże się z rozwojem akazyji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub trudnym do zniesienia stanem niepokoju i przymusem poruszania się, którym często towarzyszy niezdolność do siedzenia lub stania bez ruchu. Wystąpienie akazyji 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 hiponatremii podczas leczenia środkami z grupy SSRI. Hiponatremia jest zapewne spowodowana przez zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (wazopresyna) - 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 krwawieniach w obrębie skóry w postaci wybroczyn i plamicy. U pacjentów leczonych lekami z grupy SSRI należy zachować ostrożność, zwłaszcza gdy 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. Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8).

#### 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 innymi lekami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak sumatryptan lub inne tryptany, tramadol, buprenorfina i tryptofan. W rzadkich przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących równocześnie leki z grupy SSRI z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym. Na takie potencjalnie zagrażające życiu rozpoznanie wskazuje jednoczesne wystąpienie takich objawów jak: pobudzenie, drżenie mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni, hipertermia i/lub objawy żołądkowo-jelitowe. W razie wystąpienia takiego zespołu objawów, należy natychmiast odstawić lek z grupy SSRI i lek o działaniu serotoninergicznym oraz rozpocząć leczenie objawowe.

#### Wyciąg z dziurawca

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

#### Reakcje odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Objawy odstawienia obserwowane 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 wystąpienia 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 lęk, nudności oraz (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból 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 razie odstawiania leku zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki escytalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz „Reakcje odstawienia obserwowane po odstawieniu leku”, punkt 4.2).

#### Choroba niedokrwienna serca

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

#### Wydłużenie odstępu QT

Escytalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. Po wprowadzeniu produktu na rynek stwierdzono przypadki wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowej włączając *torsade de pointes*, szczególnie u kobiet z hipokaliemią lub z wcześniejszym wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Należy zachować szczególną uwagę u pacjentów z istotną bradykardią lub u pacjentów z niedawnym zawałem mięśnia sercowego lub niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitowe, jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko złośliwych arytmii i powinny być skorygowane przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem.

W wypadku stosowania escytalopramu u pacjentów z ustabilizowaną chorobą serca, przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badanie EKG. Jeśli w trakcie leczenia escytalopramem wystąpią zaburzenia rytmu serca, należy przerwać leczenie i wykonać badanie EKG.

#### Jaskra z wąskim kątem przesączania

Leki z grupy SSRI, w tym escytalopram, mogą wpływać na wielkość źrenic, powodując ich rozszerzenie. Działanie to zawęża kąt widzenia, powoduje zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i wystąpienie jaskry z wąskim kątem przesączania, szczególnie u pacjentów predysponowanych. Z tego względu escytalopram należy stosować ostrożnie u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania stwierdzoną w wywiadzie.

#### Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI i (lub) SNRI.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, co oznacza, że zasadniczo nie zawiera sodu.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

#### **Interakcje farmakodynamiczne**

### Przeciwwskazane leczenie skojarzone:

#### *Nieodwracalne nioselektywne inhibitory MAO*

U pacjentów leczonych lekiem z grupy SSRI w skojarzeniu z nioselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) oraz u pacjentów, którzy niedawno przegrali leczenie lekiem z grupy SSRI i rozpozczeli leczenie inhibitorem MAO, donoszono o wystapieniu cziezki reakcji niepozadzanych (patrz punkt 4.3). W niektorych przypadkach u pacjentow wystapil zespól serotoninowy (patrz punkt 4.8).

Przeciwwskazane jest stosowanie escytopramu w skojarzeniu z nioselektywnymi inhibitorami MAO. Stosowanie escytopramu mozna rozpoczac 14 dni po zaprzestaniu stosowania nieodwracalnego inhibitora MAO. Miedzy odstawieniem escytopramu a rozpoczeciem leczenia nioselektywnym inhibitorem MAO nalezy zrobic, co najmniej 7-dniowa przerwe.

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

Ze wzgledu na zagrozenie wystapieniem zespolu serotoninowego stosowanie escytopramu w skojarzeniu z inhibitorem MAO-A (jak moklobemid) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jesli takie leczenie skojarzone jest konieczne, nalezy je rozpoczac podajac minimalna zalecana dawke, a pacjent powinien pozostawac pod stala kontrola kliniczna.

#### *Odwracalny, nioselektywny inhibitor MAO (linezolid)*

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym nioselektywnym inhibitorem MAO i nie powinien byc podawany pacjentom leczonym escytopramem. Jesli takie leczenie skojarzone jest konieczne, nalezy je rozpoczac podajac minimalna zalecana dawke, a pacjent powinien pozostac pod stala kontrola kliniczna (patrz punkt 4.3).

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

Podczas stosowania escytopramu w skojarzeniu z selegilina (nieodwracalny inhibitor MAO-B), nalezy zachowac ostroznośc ze wzgledu na zagrozenie wystapieniem zespolu serotoninowego. Stosowanie selegiliny w dawkach do 10 mg na dobe w skojarzeniu z racemicznym cytopramem bylo bezpieczne.

#### *Wydłużenie odstępu QT*

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki i farmakodynamiki escytopramu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT. Nie mozna wykluczyc addytywnego dzialania escytopramu i tych produktow leczniczych. Dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie escytopramu i produktow leczniczych wydłużających odstęp QT, takich jak leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, lekow przeciwpsochotycznych (np. pochodna fenotiazyny, pimozyd, haloperdol), trójpierscieniowych lekow przeciwdepresyjnych, niektorych produktow przeciwdepresyjnych (np. sparfloksacyna, moksyflokscacyna, erytromycyna IV, pentamidyna, leki przeciw malarii, szczegolnie halofantryna), niektore produkty przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna).

### Leczenie skojarzone wymagajace zachowania srodkow ostrozności

#### *Leki o dzialaniu serotoninergicznym*

Podawanie w skojarzeniu z innymi lekami o dzialaniu serotoninergicznym (np. tramadol, buprenorfina, sumatryptan oraz inne tryptany) moze prowadzic do potencjalnie zagrazajacemu zyciu zespolu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

#### *Leki obnizajace próg drgawkowy*

Leki z grupy SSRI mozna obnizac próg drgawkowy. Zaleca sie zachowanie ostrozności podczas stosowania w skojarzeniu z innymi lekami, które mozna obnizac próg drgawkowy [np. lekami przeciwdepresyjnymi (lekami trójpierscieniowymi, lekami z grupy SSRI)], lekami neuroleptycznymi (pochodnymi fenotiazyny, pochodnymi tioksantenu i pochodnymi butyrofenonu), meflokiną, bupropionem i tramadolem.

### *Lit, tryptofan*

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

### *Wyciąg z dziurawca*

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

### *Krwotoki*

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

Jednoczesne stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może nasilać tendencję do krwawień (patrz punkt 4.4).

### *Alkohol*

Nie należy oczekiwać interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych escytalopramu z alkoholem. Jednak, podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych, równoczesne spożycie alkoholu nie jest zalecane.

### *Produkty lecznicze wywołujące hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię*

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów wywołujących hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię, ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia złośliwych arytmii (patrz punkt 4.4).

## **Interakcje farmakokinetyczne**

### Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne escytalopramu

Metabolizm escytalopramu zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6 mogą również przyczyniać się do metabolizowania escytalopramu, choć w mniejszym stopniu. Wydaje się, że metabolizm głównego metabolitu S-DCT (demetylowanego escytalopramu) 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. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania escytalopramu z cymetydyną. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania escytalopramu w skojarzeniu z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazolem, esomeprazolem, flukonazolem, fluwoksaminą, lanzoprazolem, tyklopidyną) lub cymetydyną. 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 wąski indeks terapeutyczny, np. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowane w



niewydolności serca) lub niektórymi lekami działającymi na OUN, metabolizowanymi głównie z udziałem CYP2D6, np. leki przeciwdepresyjne, takie jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub leki przeciwpsychotyczne, 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 są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania escytalopramu w okresie ciąży. 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 Escipram nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Noworodka należy poddać obserwacji, jeśli matka kontynuuje stosowanie produktu Escipram w późniejszym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. W okresie ciąży należy unikać nagłego odstawiania leku.

Jeśli matka stosowała lek 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 pobieraniu pokarmu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, zmniejszone napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenie, drżączka, drażliwość, letarg, ciągły płacz, trudności ze snem. Objawy te mogą być wynikiem działania serotoninerгіcznego lub reakcji odstawienia. W większości przypadków powikłania pojawiają się natychmiast lub wkrótce (<24h) po porodzie.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (ang. persistent pulmonary hypertension of the newborn PPHN). Zaobserwowane ryzyko wynosi 5 takich przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej stwierdza się 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 ciąż.

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.6 i 4.8).

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

Badania na zwierzętach wykazują, że cytalopram może mieć wpływ na jakość spermy (patrz punkt 5.3). Badania u ludzi dotyczące niektórych leków z grupy SSRI wykazują, że działanie na spermę jest przemijające. Aż dotąd nie zaobserwowano wpływu na płodność człowieka.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu**

Wykazano, że escytalopram nie wpływa na sprawność intelektualną ani psychofizyczną, ale wszelkie leki psychoaktywne mogą zaburzać osąd lub sprawność. Pacjentów należy ostrzec przed możliwym wpływem leku na zdolność prowadzenia samochodu i obsługę urządzeń mechanicznych.

#### 4.8 Działania niepożądane

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 uporządkowane wg klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania.

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

Częstość występowania określano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ) lub nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo Często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne	
Zaburzenia endokrynologiczne					Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego (wazopresyny)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała		Hiponatremia, anoreksja <sup>2</sup>
Zaburzenia psychiczne		Lęk, niepokój psychoruchowy, nietypowe sny; kobiety i mężczyźni: zmniejszenie popędu płciowego; kobiety: brak orgazmu	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady panicznego lęku, stany splątania.	Agresja, depersonalizacja omamy	Mania, myśli samobójcze, zachowania samobójcze <sup>1</sup> .
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bezsenna, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenia	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenia	Zespół serotoninowy	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki/akatyzyja/niepokoje psychoruchowe <sup>2</sup> .
Zaburzenia oka			Rozszerzenia		

			żrenic, zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne		
Zaburzenia serca			Częstoskurcz	Rzadkoskurcz	Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, arytmia komorowa włączając <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyń					Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenia zatok, ziewanie	Krwawienie z nosa		
Zaburzenia żołądkowo- jelitowe	Nudności	Biegunka, zaparcia, wymioty, suchość w jamie ustnej	Krwawienia z przewodu pokarmowego (obejmujące krwawienie z odbytnicy)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zwiększone pocenie się	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd.		Siniaki, obrzęki naczynioruchowe
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów, bóle mięśni.			
Zaburzenie nerek i dróg moczowych					Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi		Mężczyźni: zaburzenia wytrysku, impotencja	Kobiety: krwotok maciczny, krwotok miesiączkowy		Mlekotok Krwotok poporodowy <sup>3</sup> Mężczyźni: priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia, gorączka	Obrzęki		

<sup>1</sup> Podczas leczenia i w krótkim czasie po odstawieniu escytalopramu zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych (patrz także punkt 4.4).

<sup>2</sup> Zdarzenia te opisywano w odniesieniu do całej grupy terapeutycznej SSRI.

<sup>3</sup> Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

#### Wydłużenie odstępu QT

Po wprowadzeniu leku do obrotu informowano o przypadkach wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowej włączając *torsade de pointes*, głównie u kobiet, u osób z hipokaliemią, wcześniejszym wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).

### Reakcje odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia

Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagłe) 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 lęk, 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 lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie oraz (lub) utrzymywać się dłużej. Jeśli stosowanie escytalopramu nie jest dłużej wymagane, zaleca się odstawienie leku przez stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4).

### Efekt klasy

Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych głównie wśród pacjentów w wieku 50 lat i więcej wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPZ). Mechanizm, który prowadzi do zwiększenia tego ryzyka, nie jest znany.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

### Toksyczność

Dane kliniczne na temat przedawkowania escytalopramu są ograniczone; często dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków. W większości przypadków informowano o łagodnym nasileniu objawów lub braku objawów. Rzadko informowano o zgonach w wyniku przedawkowania samego escytalopramu; w większości takich przypadków dochodziło do przedawkowania przyjętych jednocześnie innych leków. Przyjęte dawki od 400 do 800 mg samego escytalopramu nie powodowały ciężkich objawów.

### Objawy

Objawy zgłaszane po przedawkowaniu escytalopramu dotyczą głównie ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy, drżenia i pobudzenia po rzadkie przypadki zespołu serotoninowego, drgawek i śpiączki), przewodu pokarmowego (nudności/wymioty), układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie tętnicze, częstoskurcz, wydłużenie odcinka QT i niemiarywość) oraz zaburzeń gospodarki elektrolitowej i wodnej (hipokaliemia, hiponatremia).

### Postępowanie

Nie ma swoistego antidotum. Należy udrożnić drogi oddechowe i utrzymać ich drożność oraz zapewnić dostateczną podaż tlenu i prawidłową czynność układu oddechowego. Należy rozważyć zastosowanie płukania żołądka oraz podanie węgla aktywnego. 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 razie przedawkowania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca/ bradyarytmią, u pacjentów stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT lub u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu, np. niewydolnością wątroby, zaleca się monitorowanie EKG.

## 5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny.

**Kod ATC:** N 06 AB 10.

#### Mechanizm działania

Escytalopram jest selektywnym inhibitorem wychwyty 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.

Escytalopram 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  $\alpha$ <sub>1</sub>-,  $\alpha$ <sub>2</sub>-,  $\beta$ , histaminowych H<sub>1</sub>, muskarynowych cholinergicznym, benzodiazepinowych i opioidowych lub to powinowactwo jest niewielkie.

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

#### Działanie farmakodynamiczne

W kontrolowanych placebo badaniach EKG z zastosowaniem podwójnej ślepej próby u zdrowych osób zmiana względem wartości początkowej QT (korekcja Fridericia) wynosiła 4,3 msec (90% CI: 2,2, 6,4) po zastosowaniu dawki 10 mg na dobę i 10,7 msec (90% CI: 8,6, 12,8) po zastosowaniu dawki 30 mg na dobę (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4,9).

#### Skuteczność kliniczna

*Ciężkie epizody depresyjne*

Escytalopram okazał się skuteczny w krótkotrwałym leczeniu ciężkich epizodów depresyjnych w trzech z czterech krótkoterminowych (8-tygodniowych) badań z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. W długoterminowym badaniu dotyczącym profilaktyki nawrotów, 274 pacjentów, którzy odpowiedzieli na escytalopram w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę w początkowej 8-tygodniowej fazie otwartej, zostało zrandomizowanych do kontynuacji leczenia escytalopramem w tej samej dawce lub do grupy otrzymującej placebo, w czasie do 36 tygodni. W tym badaniu u pacjentów, u których kontynuowano podawanie escytalopramu, czas do nawrotu choroby w ciągu następnych 36 tygodni był znacząco dłuższy, niż u tych, którzy otrzymywali placebo.

#### *Fobia społeczna*

Escytalopram okazał się skuteczny zarówno w trzech krótkoterminowych (12-tygodniowych) badaniach, jak i 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 escytalopramu w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg.

#### *Zaburzenie lękowe uogólnione*

Escytalopram w dawce 10 i 20 mg na dobę był skuteczny w czterech na cztery badania kontrolowane placebo.

W danych zbiorczych z trzech badań o podobnym schemacie dawkowania, w grupie 421 pacjentów otrzymujących escytalopram oraz 419 pacjentów przyjmujących placebo, stwierdzono odpowiednio 47,5% i 28,9% odpowiedzi na prowadzone leczenie i 37,1% i 20,8% przypadków remisji. Ciągłe działanie obserwowano już po pierwszym tygodniu leczenia.

Utrzymanie się skuteczności escytalopramu w dawce 20 mg na dobę obserwowano w 24 do 76 tygodniowym randomizowanym badaniu skuteczności u 373 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w początkowej 12 tygodniowej otwartej próbie.

#### *Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne*

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą 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 uczestniczyli w trwającej 24 tygodnie randomizowanej, kontrolowanej placebo fazie podwójnie ślepej próby.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Escytalopram wchłania się niemal całkowicie, niezależnie od spożycia pokarmu (średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia ( $T_{max}$ ) 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%.

### Metabolizm

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 ( $t_{1/2} \beta$ ) po wielokrotnym podaniu dawki wynosi około 30 godzin, a klirens osoczowy po podaniu doustnym ( $Cl_{oral}$ ) wynosi 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.

### Liniowość

Farmakokinetyka ma charakter liniowy. Stan stacjonarny stężenia w osoczu osiągnąć jest po około tygodniu. Średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące 50 nmol/l (zakres 20 do 125 nmol/l) osiągnąć są podczas podawania dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

### Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 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 około 50% większe 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 Pugh'a) 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 istotniej 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, że mają one 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 kilku tygodniach stosowania dawek ogólnie toksycznych. Toksyczne działanie na serce ma raczej związek z maksymalnymi stężeniami w osoczu, niż z ogólną ekspozycją (AUC).

Maksymalne stężenia w osoczu, które nie powodowały działań niepożądanych, były osiem 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. są wtórne do pierwotnego działania farmakologicznego, skutkując efektem hemodynamicznym (redukcja przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) oraz niedokrwieniem. Jednak 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 w przypadku narażenia (wyrażonego wartością AUC) większego od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego. Nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych. Badania w okresie około- i pourodzeniowym wykazały zmniejszenie przeżywalności w okresie laktacji po narażeniu (wyrażonym wartością AUC) większym od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego.

Badania na zwierzętach wykazują, że cytalopram powoduje zmniejszenie wskaźnika płodności i ciąży, zmniejszenie liczby implantacji oraz powstawanie nieprawidłowego nasienia po ekspozycji na dawki znacznie wyższe niż stosowane u człowieka.

Nie ma dostępnych danych dotyczących podobnych badań dla escytopramu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry White Y-1-7000

Hypromeloza 6cP

Tytanu dwutlenek (E171)

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**

Pudełko tekturowe zawierające:

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

Tabletki powlekane pakowane są blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Nie wszystkie opakowania muszą być dostępne na rynku.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

G.L. Pharma GmbH

Schloßplatz 1

8502 Lannach

Austria



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

Pozwolenia nr 17635/17636/17637/17638

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.12.2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.10.2014

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

16.06.2022