

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Benel, 20 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg escitalopramu (w postaci szczawianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Owalna, obustronnie wypukła, biała tabletki powlekana (średnica 8 mm x 11,7 mm) z linią podziału po jednej stronie, z nacięciami po bokach i oznaczona „E” po drugiej stronie. Tabletki można dzielić na połowy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie

- dużych epizodów depresyjnych
- lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii
- lęku społecznego (fobii społecznej)
- zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Bezpieczeństwo stosowania dawek dobowych wynoszących powyżej 20 mg nie zostało wykazane. Produkt Benel podaje się w pojedynczej dawce dobowej z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

##### *Duże epizody depresyjne*

Zwykle stosuje się dawkę 10 mg raz na dobę. W zależności od reakcji pacjenta, dawka może zostać zwiększona maksymalnie do 20 mg na dobę.

Zwykle potrzeba 2 – 4 tygodni aby uzyskać działanie przeciwdepresyjne. Po ustąpieniu objawów, leczenie należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy, w celu uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie.

##### *Zespół lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii*

Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg przez pierwszy tydzień leczenia przed zwiększeniem 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*

Zwykle stosuje się dawkę 10 mg raz na dobę. Zazwyczaj potrzeba 2 – 4 tygodni, aby uzyskać poprawę

stanu pacjenta. Dawka może zostać następnie zmniejszona do 5 mg lub zwiększona maksymalnie do 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

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

Fobia społeczna jest dobrze zdefiniowanym rozpoznaniem dla określonej choroby, której nie należy mylić z nadmierną nieśmiałością. Farmakoterapia jest wskazana tylko i wyłącznie wtedy, kiedy choroba w istotny sposób utrudnia wykonywanie pracy zawodowej i kontakty społeczne.

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

#### *Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K)*

Dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę można następnie zwiększać maksymalnie do 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

Ponieważ zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne są chorobą przewlekłą, pacjentów należy leczyć przez wystarczająco długi okres czasu w celu upewnienia się, że są oni wolni od objawów choroby.

Korzyści wynikające z prowadzonej terapii powinny być oceniane w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 5.1).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)*

W początkowym okresie leczenia należy rozważyć stosowanie połowy zwykle zalecanej dawki oraz podawanie mniejszej dawki maksymalnej (patrz punkt 5.2).

Nie badano skuteczności stosowania produktu Benel w fobii społecznej u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)*

Produktu Benel nie należy stosować 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 wymagane dostosowanie dawkowania. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia zalecane jest stosowanie początkowej dawki 5 mg na dobę. Dawkę można następnie zwiększać do 10 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta. Zaleca się uwagę i szczególną ostrożność podczas dostosowywania dawki u pacjentów z poważnym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci wolno metabolizujący leki z udziałem izoenzymu CYP2C19*

U 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. Dawkę można następnie zwiększać do 10 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta (patrz punkt 5.2).

#### *Przerwanie leczenia*

Należy unikać nagłego przerywania leczenia. W przypadku decyzji o przerwaniu leczenia produktem Benel, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej 1 - 2 tygodni, aby zmniejszyć

ryzyko wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkt 4.4 i 4.8). W przypadku 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. Dostępne są tabletki powlekane o mocy 5mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na escytalopram lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Jednoczesne leczenie z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego z pobudzeniem, drżeniem, hipertermią etc. (patrz punkt 4.5).
- Leczenie skojarzone escytalopramem oraz *odwracalnymi* inhibitorami MAO-A (np. moklobemidem) lub *odwracalnym nieselektywnym* inhibitorem MAO - linezolidem jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (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 serotonininy (SSRI - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors).

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

Produktu Benel nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku badań 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 lękiem napadowym może nastąpić nasilenie objawów lękowych w początkowym okresie leczenia środkami przeciwdepresyjnymi.

Ta paradoksalna reakcja zazwyczaj ustępuje w ciągu dwóch tygodni w trakcie kontynuowanego leczenia. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od małej dawki w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia stanów lękowych (patrz punkt 4.2).

##### *Napady drgawkowe*

Stosowanie produktu należy przerwać u pacjentów, u których wystąpiły drgawki. U pacjentów z niestabilizowaną padaczką należy unikać stosowania leków z grupy SSRI, a pacjenci z opanowaną farmakologicznie padaczką powinni pozostawać pod stałą kontrolą. Jeśli częstość napadów drgawkowych się zwiększy, lek z grupy SSRI należy odstawić.

##### *Mania*

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy SSRI u pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie. Należy przerwać stosowanie produktów z grupy SSRI w razie wystąpienia u pacjenta fazy maniakalnej.

##### *Cukrzyca*

U pacjentów chorych na cukrzycę, leczenie produktami z grupy SSRI może wpływać na kontrolę glikemii (hipoglikemia lub hiperglikemia). Dawkowanie insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych może wymagać dostosowania.

##### *Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby*

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych,

samookaleczania oraz samobójstw. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nastąpić dopiero po kilku pierwszych tygodniach leczenia lub później, do tego czasu pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest escytalopram, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z myślami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących produkty przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

#### *Aktyzja/niepokój psychomotoryczny:*

Stosowanie leków z grupy SSRI lub SNRI może wiązać się z rozwojem aktyzji, która charakteryzuje się subiektywnie nieprzyjemnym lub trudnym do zniesienia niepokojem i potrzebą ruchu, a także z często towarzyszącą niemożnością stania lub siedzenia. Jest to bardziej prawdopodobne w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. W przypadku pacjentów, u których wystąpią te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

#### *Hiponatremia*

Rzadko podczas leczenia lekami z grupy SSRI informowano o występowaniu hiponatremii, prawdopodobnie spowodowanej przez zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) i na ogół ustępuje po odstawieniu produktu. Należy zachować ostrożność u zagrożonych pacjentów, tzn. osób w podeszłym wieku, z marskością wątroby lub jednocześnie leczonych lekami, które powodują hiponatremię.

#### *Krwotok*

Podczas stosowania leków z grupy SSRI informowano o krwawieniu śródskórnym, takim, jak wybroczyny i plamica. U pacjentów leczonych produktami leczniczymi z grupy SSRI należy zachować ostrożność, gdy równocześnie stosuje się u nich doustne leki o przeciwzakrzepowe, leki wpływające na czynność płytek krwi (np. nietypowe leki neuroleptyczne oraz pochodne fenotiazyny, większość leków przeciwdepresyjnych o budowie trójpierścieniowej, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), tyklopidynę oraz dipyridamol) oraz u pacjentów z rozpoznaną skazą krwotoczną.

#### *Leczenie elektrowstrząsami*

Doświadczenia kliniczne w jednoczesnym stosowaniu leków z grupy SSRI i leczenia elektrowstrząsami są ograniczone i dlatego zaleca się zachowanie ostrożności.

#### *Zespół serotoninowy*

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie escytalopram z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym takimi, jak sumatryptan lub inne tryptany, tramadol i tryptofan. Rzadko donoszono o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących równocześnie leki z grupy SSRI oraz produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym. Na wystąpienie tego zespołu wskazuje jednoczesne pojawienie się takich objawów, jak pobudzenie, drżenia mięśniowe, drgawki

kloniczne mięśni i hipertermia. W razie wystąpienia takiego zespołu objawów, należy natychmiast przerwać stosowanie leku z grupy SSRI i produktu leczniczego o działaniu serotonergicznym oraz rozpocząć leczenie objawowe.

#### *Ziele dziurawca zwyczajnego*

Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI i produktów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

#### *Objawy odstawienia*

Objawy odstawienia w razie przerywania leczenia występują często, a w szczególności w razie nagłego przerywania leczenia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowane po przerywaniu leczenia wystąpiły u około 25% pacjentów leczonych escytalopramem i 15% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników obejmujących także czas trwania leczenia i dawkę oraz częstość zmniejszania dawki.

Najczęściej obserwowane były zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenia czucia (w tym parestezje i uczucie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senné), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, palpacje, chwiejność emocjonalną, drażliwość i zaburzenia widzenia. Przeważnie objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednakże u niektórych pacjentów mogą być nasilone.

Objawy odstawienia występują zwykle w ciągu pierwszych kilku dni po przerywaniu leczenia, ale istnieją rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy nieumyślnie zapomnieli o przyjęciu dawki.

Ogólnie objawy są ograniczone i zwykle ustępują w ciągu 2 tygodni, choć w niektórych przypadkach mogą się przedłużyć (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 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).

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

### **Interakcje farmakodynamiczne**

#### ***Przeciwwskazane leczenie skojarzone:***

##### *Nieselektywne, nieodwracalne inhibitory MAO*

U pacjentów leczonych produktem z grupy SSRI w skojarzeniu z nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAOI) oraz u pacjentów, którzy niedawno przegrali leczenie produktem z grupy SSRI i rozpoczęli leczenie inhibitorem MAO, informowano o wystąpieniu ciężkich reakcji niepożądanych (patrz punkt 4.3). Niekiedy 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. Pomiędzy 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, jednoczesne stosowanie

escytalopramu z inhibitorem MAO-A, takim jak moklobemid jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy je rozpocząć podając minimalną zalecaną dawkę, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

#### *Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO-A (linezolid)*

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO i nie powinien być podawany pacjentom leczonych escytalopramem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się niezbędne, należy stosować minimalne dawki oraz podawać je pod ścisłą kontrolą kliniczną (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.

### ***Leczenie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności:***

#### *Leki o działaniu serotoninergicznym*

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi 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 jednoczesnego stosowania z innymi lekami, które mogą obniżać próg drgawkowy (np. leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe i SSRI), neuropetyki (fenotiazyny, tioksanteny i butyrofenony), meflokina, bupropion i tramadol).

#### *Lit, tryptofan*

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

#### *Ziele dziurawca zwyczajnego*

Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI i produktów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

#### *Krwotoki*

Jednoczesne stosowanie escytalopramu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może zmieniać ich działanie. W czasie wprowadzania leczenia escytalopramem lub jego odstawiania u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy prowadzić stałą kontrolę parametrów krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4).

#### *Alkohol*

Nie należy oczekiwać interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych escytalopramu z alkoholem. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych, jednoczesne spożycie alkoholu nie jest wskazane.

### **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.

Jednoczesne podawanie escytalopramu z omeprazolem w dawce 30 mg na dobę (inhibitor CYP2C19),

może spowodować umiarkowanie (około 50%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu. Jednoczesne podawanie escytalopramu z cymetydyną w dawce 400 mg dwa razy na dobę (umiarkowanie silny inhibitor enzymów) powodowało umiarkowane zwiększenie (około 70%) stężenia escytalopramu w osoczu.

Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania w skojarzeniu z inhibitorami CYP2C19 (tj. omeprazolem, esomeprazolem, fluwoksaminą, lanzoprazolem, tyklopidyną) lub cymetydyną. Może być konieczne zmniejszenie dawki escytalopramu w oparciu o monitorowanie wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia skojarzonego.

#### ***Wpływ escytalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych leków***

Escytalopram działa hamująco na izoenzym CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania escytalopramu 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 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 wymagane dostosowanie dawki.

Jednoczesne podawanie 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 Ciąża i laktacja**

### *Ciąża*

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 występowania wad wrodzonych (patrz 5.3).

Produktu Benel nie należy stosować podczas ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne i tylko po dokładnym rozważeniu możliwych zagrożeń i oczekiwanych korzyści.

[Dane epidemiologiczne wskazują że stosowanie leków z grupy SSRI w ciąży, zwłaszcza w późnym okresie ciąży może zwiększyć ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków \(PPHN- ang. \*persistent pulmonary hypertension of the newborn\*\). Ryzyko obserwowano w około 5 przypadkach na 1000 ciąż. W populacji ogólnej występowało od 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.](#)

Noworodka należy poddać obserwacji, jeśli matka kontynuuje stosowanie escytalopramu w późniejszych stadiach ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. Jeśli SSRI był stosowany 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 przenika do mleka matki.

Z tego względu nie zaleca się stosowania escytalopramu u matek karmiących.

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

Wykazano, że escytalopram nie wpływa na sprawność intelektualną lub psychomotoryczną, ale wszelkie leki psychoaktywne mogą wpływać na zdolność osądu i sprawność. Pacjentów należy ostrzec o możliwym ryzyku wpływu leku na ich zdolność prowadzenia samochodu i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania zdefiniowano 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 ( $< 1/10000$ ), nieznana nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych.

Reakcje niepożądane występują częściej podczas pierwszego lub drugiego tygodnia leczenia i zwykle zmniejszają swą intensywność i częstość wraz z kontynuowaniem leczenia.

W badaniach kontrolowanych placebo metodą podwójnie ślepej próby następujące działania niepożądane występowały częściej w grupie przyjmującej escytalopram niż placebo.

Dane o częstości przedstawione poniżej nie zostały skorygowane względem placebo.

	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 $< 1/1000$ );	Nieznana (nie może być ustalone na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne	
Zaburzenia endokrynologiczne					Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia			Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne		Niepokój, nerwowość, niezwykle sny, kobiety i mężczyźni: zmniejszenie libido, kobiety: anorgazmia	Bruksizm, agitacja, nerwowość, napady paniki, stan dezorientacji	Agresja, depersonalizacja, halucynacje	Mania, myśli samobójcze, zachowania samobójcze <sup>1</sup>
Zaburzenia układu nerwowego		Bezsenność, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezje, drżenia	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenia	Zespół serotoninowy	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki
Zaburzenia oka			Mydriaza,		



			zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne		
Zaburzenia serca			Tachykardia	Bradykardia	
Zaburzenia naczyniowe					Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie zatok, ziewanie	Krwawienie z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Biegunka, zaparcie, wymioty, suchość w ustach	Krwotoki żołądkowo-jelitowe (włączając krwawienia z odbytu)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zwiększenie potliwości	Pokrzywka, łysienie, wysypka, rumień		Wybroczyny, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów, ból mięśni			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Mężczyźni: zaburzenia ejakulacji, impotencja	Kobiety: krwotok maciczny, krwotok miesięczkowy		Mężczyźni: priapizm, mlekotok
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, gorączka	obrzęk		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała		Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby

<sup>1</sup> przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych raportowano podczas leczenia escytalopramem lub we wczesnym okresie po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

#### Działania klasy leków

Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych wykazują zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Mechanizm prowadzący do tego zwiększonego ryzyka jest nieznan.

Następujące działania niepożądane były obserwowane w grupie leczonej SSRI: niepokój psychomotoryczny/akatyza (patrz punkt 4.4) i anoreksja. Przypadki wydłużonego odstępu QT były obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu, przeważnie u pacjentów z uprzednio istniejącymi chorobami serca. Nie ustalono związku przyczynowego.

#### *Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia:*

Przerwanie stosowania leków z grupy SSRI/SNRI (szczególnie kiedy jest nagłe) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Obserwowane były zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego,

zaburzenia czucia (w tym parestezje i uczucie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia sennie), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenia, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunkę, palpacje, chwiejność emocjonalną, drażliwość i zaburzenia widzenia. Przeważnie objawy te są łagodne do umiarkowanych i ustępują samoistnie, jednakże u niektórych pacjentów mogą być nasilone i (lub) mogą się przedłużyć. Dlatego też, jeśli nie jest zalecane dalsze kontynuowanie leczenia, należy stopniowo zmniejszać dawkę leku (patrz punkt 4.2 i punkt 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 powodowały wystąpienia 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).

##### *Leczenie*

Brak swoistego antidotum. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych, odpowiednie nasycenie tlenem oraz czynność oddechową. Możliwie jak najszybciej po spożyciu należy wykonać płukanie żołądka. Można rozważyć podanie węgla aktywowanego. Zaleca się monitorowanie czynności serca i objawów czynności życiowych oraz ogólne objawowe postępowanie podtrzymujące.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

#### *Grupa farmakoterapeutyczna:*

Leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.  
Kod ATC: N 06 AB 10.

#### *Mechanizm działania*

Escytalopram jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (5-HT) z wysokim powinowactwem do pierwotnego miejsca wiązania. Wiąże się także do miejsca allosterycznego transportera serotoniny z 1000 krotnie mniejszym powinowactwem. Escytalopram nie ma lub ma bardzo niewielkie powinowactwo do szeregu receptorów, w tym receptorów 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  $\beta$  oraz receptorów histaminowych H<sub>1</sub>, muskarynowych cholinergicznym, benzodiazepinowym i opioidowym. Zahamowanie wychwytu zwrotnego 5-HT jest jedynym prawdopodobnym mechanizmem działania, wyjaśniającym farmakologiczne i kliniczne oddziaływanie escytalopramu.

### **Skuteczność kliniczna**

#### *Duże epizody depresyjne*

Escytalopram okazał się skuteczny w krótkoterminowym leczeniu dużych epizodów depresyjnych w trzech z czterech krótkoterminowych (8-tygodniowych) badań z podwójnie ślepej 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 ciągu początkowej 8-tygodniowej fazy otwartej, zostało zrandomizowanych do kontynuacji z escytalopramem w tej samej dawce lub z placebo, w czasie do 36 tygodni.

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

#### *Fobia społeczna*

Escytalopram okazał się skuteczny zarówno w trzech krótkoterminowych (12-tygodniowych) badaniach oraz u osób odpowiadających na leczenie w 6-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania 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 obsesyjno-kompulsyjne*

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, pacjenci otrzymujący escytalopram w dawce 20 mg na dobę wyodrębnili się pod względem całkowitej punktacji w skali Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo po 12 tygodniach. 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 fazy otwartej i weszli do trwającej 24 tygodnie randomizowanej, kontrolowanej placebo fazy z podwójnie ślepą próbą.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### *Wchłanianie*

Escytalopram wchłania się prawie całkowicie, niezależnie od spożycia pokarmu (średnia 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%.

#### *Metabolizm*

Escytalopram jest metabolizowany w wątrobie do metabolitów demetylowanych oraz didemetylowanych. 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 podaniu dawki wielokrotnej wynosi około 30 godzin, a klirens osoczowy po podaniu doustnym 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 stężenie w stanie stacjonarnym wynoszące 50 nmol/l (zakres 20 do 125 nmol/l) osiągnąć jest podczas podawania dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (w 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 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 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 (klirens kreatyniny 10-53 ml/min) obserwowano dłuższy okres półtrwania oraz niewielkie zwiększenie wartości pola pod krzywą stężenie-czas. Nie badano stężenia w osoczu metabolitów, ale może być ono 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 (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 powodowały toksyczne działanie na serce, w tym zastoinową niewydolność serca, po trwającym kilka tygodni 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, przy braku 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. 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 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, podczas narażenia wyrażonego wartością AUC większego od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki:*

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Talk  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka:*

Hypromeloza 6cP  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 6000.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blistry PVC/PVDC/Aluminium.: 3 lata  
Pojemniki HDPE: 3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Blistry PVC/PVDC/Al.: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Pojemniki HDPE: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium, zawierające 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 200 tabletek powlekanych (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg).  
Pojemniki HDPE z wieczkiem LDPE zawierające 100 i 200 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych wymagań.

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

Farmalider S.A., c/Aragoneses 15, 28108 – Alcobendas, Madrid, Hiszpania

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

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

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