

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oroes, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 10 mg escytalopramu (w postaci szczawianu).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe do prawie białych, owalne tabletki powlekane (o wymiarach około 8,1 mm na 5,6 mm), z linią podziału na jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie:

- dużych epizodów depresji
- zaburzeń lękowych z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii
- społecznych zaburzeń lękowych (fobii społecznej)
- uogólnionych zaburzeń lękowych
- zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych większych niż 20 mg.

##### ***Duże epizody depresji***

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

Działanie przeciwdepresyjne uzyskuje się zazwyczaj po upływie 2 – 4 tygodni leczenia. Po ustąpieniu objawów leczenie należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy w celu uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie.

##### ***Lęk napadowy z agorafobią lub bez agorafobii***

Przez pierwszy tydzień leczenia zaleca się podawanie początkowej dawki 5 mg na dobę, a następnie zwiększenie dawki dobowej do 10 mg. Dawkę można następnie zwiększać maksymalnie do 20 mg

na dobę w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta. Maksymalną skuteczność osiąga się po około 3 miesiącach stosowania produktu leczniczego. Leczenie powinno trwać kilka miesięcy.

### ***Lęk społeczny (fobia społeczna)***

Zwykle stosuje się dawkę 10 mg raz na dobę. Zazwyczaj potrzeba 2 do 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 odpowiedzi pacjenta na leczenie.

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; korzyści prowadzonego leczenia powinny być oceniane w regularnych odstępach czasu.

Fobia społeczna jest ściśle zdefiniowanym rozpoznaniem określonego zaburzenia i nie należy jej mylić z nadmierną nieśmiałością. Farmakoterapia jest wskazana tylko wtedy, kiedy choroba ta w istotny sposób utrudnia wykonywanie pracy zawodowej i kontakty społeczne pacjenta.

Nie przeprowadzono badań porównujących leczenia escytalopramem z terapią poznawczo-behawioralną. Farmakoterapia jest częścią kompleksowego postępowania terapeutycznego.

### ***Uogólnione zaburzenie lękowe***

Dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę dobową można zwiększyć do dawki maksymalnej, tj. 20 mg, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

W leczeniu długoterminowym dawką 20 mg na dobę pacjentów odpowiadających na terapię obserwowano przez co najmniej 6 miesięcy. Korzyści terapeutyczne oraz stosowana dawka powinny być oceniane w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 5.1).

### ***Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne***

Dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę można następnie zwiększać maksymalnie do 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Ponieważ zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne są chorobą przewlekłą, pacjentów należy leczyć przez wystarczająco długi czas, aby upewnić się, że objawy choroby ustąpiły. Korzyści wynikające z prowadzonej terapii oraz stosowana dawka powinny być oceniane w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 5.1).

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

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

Nie badano skuteczności escytalopramu w fobii społecznej u pacjentów w podeszłym wieku.

### ***Dzieci i młodzież***

Escytalopramu 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 wymagana zmiana dawkowania. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

### ***Zaburzenia czynności wątroby***

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby zaleca się dawkę początkową 5 mg na dobę przez pierwsze dwa tygodnie leczenia. Dawkę można następnie zwiększać do 10 mg na dobę, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas zwiększania dawki u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

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

U pacjentów, którzy wolno metabolizują leki przy udziale izoenzymu CYP2C19, zaleca się dawkę początkową 5 mg na dobę przez pierwsze dwa tygodnie leczenia. Dawkę można następnie zwiększać do 10 mg na dobę, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie (patrz punkt 5.2).

#### ***Objawy odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia***

Należy unikać nagłego odstawienia produktu leczniczego.

Podczas kończenia leczenia escytalopramem dawkę należy zmniejszać stopniowo przez okres co najmniej 1 do 2 tygodni, aby zmniejszyć ryzyko objawów odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Jeśli po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia wystąpią nietolerowane przez pacjenta objawy, należy rozważyć wznowienie ostatnio stosowanej dawki, a następnie wolniejsze odstawianie produktu leczniczego.

#### **Sposób podawania**

Produkt leczniczy Oroes podaje się w pojedynczej dawce dobowej, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- jednoczesne leczenie escytalopramem i nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAOI, ang. *Monoamine Oxydase Inhibitor*) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego z objawami pobudzenia, drżenia, hipertermii itp. (patrz punkty 4.4 i 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 punkty 4.4 i 4.5)
- escytalopram jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznaniem wydłużeniem odstępu QT lub z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT
- przeciwwskazane jest stosowanie escytalopramu z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5)
- jednoczesne stosowanie escytalopramu i nieodwracalnych selektywnych inhibitorów MAO-B (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, ang. *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*).

#### ***Dzieci i młodzież***

Produktu leczniczego Oroes nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze, przejawy gniewu) były częściej obserwowane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli, w oparciu o wskazania kliniczne, podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia skłonności samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wpływu na wzrost, dojrzewanie oraz rozwój poznawczy i behawioralny.

### ***Wydłużenie odstępu QT***

Stwierdzono, że escytalopram powoduje wydłużenie odstępu QT zależne od przyjmowanej dawki. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT oraz arytmii komorowych, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes*, głównie u pacjentów płci żeńskiej, pacjentów z hipokaliemią, z wcześniej istniejącymi wydłużeniami odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 oraz 5.1).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z bradykardią oraz u pacjentów z niedawno przebyłym zawałem mięśnia sercowego lub niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia gospodarki elektrolitowej, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia zwiększają ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu serca i powinny zostać skorygowane przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów ze stabilną chorobą serca należy rozważyć wykonanie EKG.

Jeżeli u pacjenta leczonego escytalopramem wystąpią zaburzenia rytmu serca, należy odstawić leczenie oraz wykonać badanie EKG.

### ***Lęk paradoksalny***

U niektórych pacjentów z lękiem napadowym może nastąpić nasilenie objawów lękowych w początkowym okresie stosowania leków przeciwdepresyjnych. Ta paradoksalna reakcja zazwyczaj ustępuje w ciągu dwóch tygodni nieprzerwanego leczenia. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od małej dawki początkowej w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia stanów lękowych (patrz punkt 4.2).

### ***Drgawki***

Stosowanie produktu leczniczego Oroes należy przerwać u każdego pacjenta, u którego wystąpią drgawki. Należy unikać stosowania leków z grupy SSRI u pacjentów z niekontrolowaną padaczką, natomiast pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni zostać objęci ścisłą obserwacją. Leki z grupy SSRI należy odstawić, jeśli nastąpi zwiększenie częstości występowania drgawek.

### ***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 podczas leczenia.

### ***Psychozy***

Objawy psychotyczne mogą ulec pogorszeniu w czasie leczenia pacjentów psychotycznych z epizodami depresji.

### ***Zaburzenia funkcji nerek i wątroby***

Patrz punkty 4.2 i 5.2

### ***Cukrzyca***

U pacjentów z cukrzycą leczenie lekami z grupy SSRI może wpływać na kontrolę glikemii (hipoglikemia lub hiperglikemia). Może okazać się konieczna zmiana dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

### ***Samobójstwo, myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego***

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się aż do wystąpienia znaczącej poprawy. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w pierwszych tygodniach leczenia, pacjentów należy ściśle obserwować do czasu jej uzyskania. Powszechne doświadczenie kliniczne wskazuje na to, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie ustępowania objawów choroby.

W innych zaburzeniach psychicznych, w których stosuje się escytalopram, ryzyko zdarzeń związanych z samobójstwem może być także zwiększone. Poza tym, zaburzenia te mogą współistnieć z zaburzeniami depresyjnymi (dużymi epizodami depresji). Dlatego podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zachować takie same środki ostrożności, jak w przypadku pacjentów z dużym epizodem depresji.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub pacjenci mający przed rozpoczęciem leczenia nasilone wyobrażenia samobójcze, należą do grupy osób 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 lecznicze przeciwdepresyjne.

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

#### ***Akatzja i (lub) niepokój psychoruchowy***

Stosowanie leków z grupy SSRI lub SNRI (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – ang. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*) może wiązać się z rozwojem akatzji, która charakteryzuje się subiektywnie nieprzyjemnym lub trudnym do zniesienia niepokojem i potrzebą ruchu, z często towarzyszącą niemożnością stania lub siedzenia w miejscu. Jej wystąpienie jest bardziej prawdopodobne w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpią te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

#### ***Hiponatremia***

Podczas leczenia lekami z grupy SSRI rzadko donoszono o występowaniu hiponatremii, prawdopodobnie spowodowanej zespołem niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH, ang. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Hypersecretion*) i na ogół ustępującej po przerwaniu leczenia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy ryzyka takich jak: osoby w podeszłym wieku, pacjenci z marskością wątroby lub pacjenci jednocześnie leczeni lekami, które mogą powodować hiponatremię.

#### ***Krwawienie***

Podczas stosowania leków z grupy SSRI informowano o występowaniu krwawień w obrębie skóry, takich jak wybroczyny i plamica. U pacjentów leczonych lekami z grupy SSRI należy zachować ostrożność zwłaszcza wtedy, 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 (NLPZ), tyklopidynę oraz dipirydamol) oraz u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami krzepnięcia (patrz punkt 4.5).

Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8).

#### ***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 lekami o działaniu serotonergicznym takimi jak: sumatryptan lub inne tryptany, tryptofan i tramadol lub buprenorfina .

Rzadko donoszono o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących równocześnie leki z grupy SSRI oraz produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym. Na takie rozpoznanie wskazuje jednocześnie pojawienie się następujących objawów: 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.

### ***Ziele dziurawca zwyczajnego***

Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI oraz preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

### ***Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia***

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia występują często, zwłaszcza gdy leczenie przzerwano nagle (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowane po przerwaniu leczenia wystąpiły u około 25% pacjentów leczonych escytaalopramem i 15% pacjentów przyjmujących placebo. Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, takich jak czas trwania leczenia i dawka, a także szybkość zmniejszania dawki.

Najczęściej obserwowano zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenia czucia (w tym parestezje i uczucie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senne), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunkę, kołatanie serca, niestabilność emocjonalną, drażliwość i zaburzenia widzenia. Przeważnie objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednakże u niektórych pacjentów mogą być poważne.

Objawy odstawienia występują zwykle w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, ale istnieją rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli dawkę. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj 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 escytaalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2 „Objawy odstawienia występujące po zakończeniu leczenia” oraz punkt 4.8).

### ***Choroba niedokrwienna serca***

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

### ***Jaskra zamkniętego kąta***

Leki z grupy SSRI, w tym escytaalopram, mogą wpływać na rozmiar źrenicy powodując jej nadmierne rozszerzenie. Działanie to może prowadzić do zwężenia kąta oka i skutkować wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz jaskrą z zamkniętym kątem, szczególnie u pacjentów predysponowanych. Dlatego escytaalopram należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z jaskrą zamkniętego kąta lub z jaskrą w wywiadzie.

### ***Zaburzenia czynności seksualnych***

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przzerwania stosowania SSRI i (lub) SNRI.

### **Sód**

Produkt leczniczy Oroes zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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

### Interakcje farmakodynamiczne

#### *Przeciwwskazane leczenie skojarzone*

##### ***Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (MAOI)***

U pacjentów leczonych lekiem z grupy SSRI w skojarzeniu z nieodwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAOI) oraz u pacjentów którzy niedawno przerwali leczenie produktem leczniczym z grupy SSRI i rozpoczęli leczenie MAOI, donoszono o występowaniu ciężkich reakcji niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8). U niektórych pacjentów występował zespół serotoninowy.

Przeciwwskazane jest stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z MAOI (patrz punkt 4.3). Stosowanie escytalopramu można rozpocząć 14 dni po zaprzestaniu stosowania MAOI. Należy zachować co najmniej 7-dniową przerwę od zakończenia przyjmowania escytalopramu do momentu rozpoczęcia leczenia MAOI.

##### ***Selektywny, odwracalny inhibitor MAO-A (moklobemid)***

Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego skojarzenie escytalopramu z selektywnym, odwracalnym inhibitorem MAO-A, takim jak moklobemid, jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.8).

Jeśli jednak takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, leczenie należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

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

Jednoczesne stosowanie escytalopramu i odwracalnego, nieselektywnego inhibitora MAO jak linezolid jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.8).

Jeśli jednak takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, leczenie należy zacząć od najmniejszej zalecanej dawki, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

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

Podczas stosowania escytalopramu w skojarzeniu z selegiliną (nieodwracalny inhibitor MAO-B) należy zachować ostrożność ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.8).

Jeśli jednak takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, leczenie należy zacząć od najmniejszej zalecanej dawki, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

Seligilina w dawce do 10 mg na dobę była bezpiecznie stosowana w skojarzeniu z mieszaniną racemiczną cytalopramu.

##### ***Wydłużenie odstępu QT***

Nie zostały przeprowadzone farmakokinetyczne i farmakodynamiczne badania escytalopramu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT. Nie można wykluczyć addytywnego działania escytalopramu z tymi lekami. Dlatego przeciwwskazane jest stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT, takimi jak: leki przeciwaritmiczne klasy IA oraz klasy III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, zwłaszcza halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna).

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

### ***Leki o działaniu serotonergicznym***

Jednoczesne podawanie z lekami o działaniu serotonergicznym (np. tramadol lub buprenorfina, sumatryptan oraz inne tryptany) może prowadzić do zespołu serotoninowego (choroby potencjalnie zagrażającej życiu).

### ***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), neuroleptyki (pochodne fenotiazyny, tioksantenu i butyrofenonu), meflochina, bupropion i tramadol).

### ***Lit, tryptofan***

Istnieją doniesienia 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 leczniczymi z grupy SSRI oraz wymienionymi lekami.

### ***Ziele dziurawca zwyczajnego***

Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI i preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) może zwiększać częstość występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

### ***Neuroleptyki***

Doświadczenie z zastosowaniem mieszaniny racemicznej cytalopramu nie wykazało klinicznie istotnych interakcji z neuroleptykami. Niemniej jednak nie można wykluczyć możliwości wystąpienia interakcji farmakodynamicznych, jak ma to miejsce w przypadku innych leków z grupy SSRI.

### ***Czas krzepnięcia***

W przypadku stosowania escytalopramu jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi czas krzepnięcia może ulec zmianie. Zaleca się ściśle i częste monitorowanie parametrów krzepnięcia krwi u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe, u których rozpoczyna się lub kończy leczenie escytalopramem. Należy również zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie leki, które mają wpływ na funkcje płytek (takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ], kwas acetylosalicylowy, dipirydamol i tyklopidyna) lub inne produkty lecznicze, które zwiększają ryzyko krwawień (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne, pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) (patrz punkt 4.4).

### ***Alkohol***

Nie należy oczekiwać interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych pomiędzy escytalopramem a alkoholem. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu psychotropowym, spożywanie alkoholu podczas leczenia nie jest zalecane.

### ***Leki powodujące hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię***

Zaleca się zachowanie ostrożności w wypadku jednoczesnego podawania leków powodujących hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię, ponieważ w takich stanach zwiększa się ryzyko ciężkich zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

## **Interakcje farmakokinetyczne**

### ***Wpływ innych leków na farmakokinetykę escytalopramu***

Metabolizm escytalopramu zachodzi głównie przy udziale izoenzymu CYP2C19. Izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6 mogą również brać udział w metabolizowaniu escytalopramu, choć w mniejszym stopniu. Wydaje się, że metabolizm głównego metabolitu S-DCT (demetylowanego escytalopramu) jest częściowo katalizowany przez CYP2D6.



Jednoczesne podawanie escitalopramu z omeprazolem w dawce 30 mg na dobę (inhibitor CYP2C19) spowodowało umiarkowane (około 50%) zwiększenie stężenia escitalopramu w osoczu. Jednoczesne podawanie escitalopramu z cymetydyną w dawce 400 mg dwa razy na dobę (umiarkowanie silny inhibitor enzymów) spowodowało umiarkowane zwiększenie (około 70%) stężenia escitalopramu w osoczu. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania escitalopramu w skojarzeniu z cymetydyną. Może być wymagana modyfikacja dawki. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania w skojarzeniu z inhibitorami CYP2C19 (tj. omeprazolem, ezomeprazolem, flukonazolem, fluwoksaminą, lanzoprazolem, tyklopidyną) lub cymetydyną. Może być konieczne zmniejszenie dawki escitalopramu jeśli wystąpią działania niepożądane podczas leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

#### ***Wpływ escitalopramu na farmakokinetykę innych leków***

Escitalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania escitalopramu z lekami, które są metabolizowane głównie przy udziale tego enzymu i mają wąski indeks terapeutyczny, np. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowane w niewydolności serca) lub niektórymi lekami działającymi na OUN metabolizowanymi głównie przy udziale CYP2D6, np. leki przeciwdepresyjne, takie jak: dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub leki przeciwpyszotyczne, takie jak: rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Konieczna może być modyfikacja dawki.

Jednoczesne podawanie z dezypraminą lub metoprololem w obu przypadkach spowodowało dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu tych dwóch substratów CYP2D6.

Badania *in vitro* wykazały, że escitalopram może również wykazywać słabe działanie hamujące aktywność izoenzymu CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia skojarzonego z lekami metabolizowanymi przy udziale CYP2C19.

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

### ***Ciąża***

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania escitalopramu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ leku na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Escitalopramu nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Należy obserwować noworodki, jeśli kobieta kontynuowała stosowanie escitalopramu w późniejszym okresie ciąży, szczególnie w trzecim trymestrze. Należy unikać nagłego odstawiania produktu leczniczego w okresie ciąży.

U noworodków, których matki otrzymywały leki z grupy SSRI/SRNI w późniejszych okresach ciąży, mogą wystąpić następujące objawy: zaburzenia oddechowe, sinica, bezdech, drgawki, wahania temperatury ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, hiperrefleksja, drżenie, pobudzenie, drażliwość, letarg, nieustanny płacz, senność lub trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być wywołane działaniem serotonergicznym lub mogą wystąpić jako objawy odstawienia. W większości przypadków działania te ujawniają się bezpośrednio lub wkrótce (<24 godzin) po porodzie.

Dane epidemiologiczne pozwalają wnioskować, iż podawanie selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) w trakcie ciąży, zwłaszcza w jej późnym okresie, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (PPHN, ang. *Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn*). Obserwowane ryzyko wyniosło około 5 przypadków na 1000 ciąż wobec 1 do 2 przypadków przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków na 1000 ciąż w populacji ogólnej.

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 4.4 i 4.8).

### ***Karmienie piersią***

Przypuszcza się, że escytalopram jest wydzielany do mleka kobiecego. Z tego powodu nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia.

#### Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że cytalopram może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3). Z opisów przypadków stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający. Dotychczas nie zaobserwowano 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, jednak wszelkie leki psychoaktywne mogą wpływać na zdolność osądu i sprawność. Pacjentów należy ostrzec przed możliwym ryzykiem wpływu leku na ich zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane występują częściej podczas pierwszego lub drugiego tygodnia leczenia i zwykle ich nasilenie oraz częstość zmniejszają się wraz z kontynuacją leczenia.

Działania niepożądane znane dla SSRI, a także zgłaszane dla escytalopramu w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, czy też jako zdarzenia spontaniczne po wprowadzeniu escytalopramu do obrotu, zostały wymienione poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością występowania.

Dane na temat częstości występowania pochodzące z badań klinicznych nie zostały skorygowane względem wyników dla grupy placebo.

Częstość występowania określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	zmniejszenie masy ciała
	Nieznana	hiponatremia, anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Często	lęk, niepokój psychoruchowy, nietypowe sny kobiety i mężczyźni: zmniejszenie popędu płciowego kobiety: brak orgazmu
	Niezbyt często	bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napad lęku panicznego, stany splątania

	Rzadko	agresja, depersonalizacja, omamy
	Nieznana	mania, myśli samobójcze, zachowania samobójcze <sup>1</sup>
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy
	Często	bezsenność, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie
	Niezbyt często	zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenie
	Rzadko	zespół serotoninowy
	Nieznana	dyskinezja, zaburzenia ruchowe, drgawki, akatyzja/niepokój psychoruchowy <sup>2</sup>
Zaburzenia oka	Niezbyt często	rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	tachykardia
	Rzadko	bradykardia
	Nieznana	wydłużenie odstępu QT, arytmia komorowa, w tym częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	zapalenie zatok, ziewanie
	Niezbyt często	krwawienie z nosa
Zaburzenie żołądka i jelit	Bardzo często	nudności
	Często	biegunka, zaparcie, wymioty, suchość w jamie ustnej
	Niezbyt często	krwawienia z przewodu pokarmowego (w tym krwawienia z odbytnicy)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	zapalenie wątroby, nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	zwiększona potliwość
	Niezbyt często	pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd
	Nieznana	wybroczyny, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	mężczyźni: zaburzenia wytrysku, impotencja
	Niezbyt często	kobiety: krwotok maciczny,

		krwotok miesięczkowy
	Nieznana	Mlekotok, krwotok poporodowy <sup>3</sup> mężczyźni: priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	zmęczenie, gorączka
	Niezbyt często	obrzęk

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

<sup>2</sup> działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu leków z grupy 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 produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT oraz arytmii komorowych, w tym częstoskurczu komorowego 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 punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 oraz 5.1).

#### *Działania związane z grupą leków*

Badania epidemiologiczne, prowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i powyżej, wykazują zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Mechanizm prowadzący do zwiększenia ryzyka nie jest znany.

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

Przerwanie stosowania leków z grupy SSRI/SNRI (szczególnie kiedy jest nagłe) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszane były: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenia czucia (w tym parestezje i uczucie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senne), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, niestabilność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia. Przeważnie objawy te są łagodne do umiarkowanych i ustępują samoistnie, jednakże u niektórych pacjentów mogą być nasilone i (lub) mogą utrzymywać się przez dłuższy czas. Dlatego też, jeśli leczenie escytalopramem nie jest już konieczne, należy stopniowo zmniejszać dawkę leku aż do odstawienia produktu leczniczego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### **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 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, <http://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

#### **Toksyczność**

Dane kliniczne na temat przedawkowania escytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków. W większości przypadków objawy nie występowały lub miały łagodny przebieg.

Odnotowano rzadkie przypadki zgonów w wyniku przedawkowania samego escytalopramu.

W większości przypadków dochodziło do przedawkowania przyjętych jednocześnie innych leków. Dawki od 400 do 800 mg samego escytalopramu nie powodowały wystąpienia ciężkich objawów.

### **Objawy**

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

### **Leczenie przedawkowania**

Brak swoistego antidotum. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych, odpowiednie nasycenie tlenem oraz utrzymać czynność oddechową. Należy rozważyć zastosowanie płukania żołądka i podanie węgla aktywnego. Płukanie żołądka należy wykonać możliwie jak najszybciej po podaniu doustnym. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz stosowanie ogólnego leczenia objawowego podtrzymującego czynności życiowe.

Monitorowanie EKG jest wskazane w przypadku przedawkowania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i (lub) bradyarytmią, u pacjentów stosujących jednocześnie inne leki wydłużające odstęp QT lub u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu, np. zaburzeniami czynności wątroby.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy. Kod ATC: N06 AB10.

#### ***Mechanizm działania***

Escytalopram jest selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotonininy (5-HT) o dużym powinowactwie do pierwotnego miejsca wiązania. Wiąże się także do miejsca allosterycznego transportera serotonininy, ale z 1000-krotnie mniejszym powinowactwem.

Escytalopram nie ma lub ma bardzo małe powinowactwo do wielu 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  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , i  $\beta$  adrenergicznych, receptorów histaminowych H<sub>1</sub>, cholinergicznym receptorów muskarynowych, receptorów benzodiazepinowych i opioidowych.

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

#### **Skuteczność kliniczna**

##### ***Duże epizody depresji***

Escytalopram okazał się skuteczny w krótkoterminowym leczeniu dużych epizodów depresji w trzech z czterech krótkoterminowych (8 tygodniowych) badań z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo. W badaniu długoterminowym dotyczącym zapobiegania nawrotom choroby, 274 pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie escytalopramem w dawce 10 lub 20 mg na dobę w początkowej ośmiotygodniowej otwartej fazie badania, zostało przydzielonych losowo do kontynuacji leczenia escytalopramem w tej samej dawce lub do grupy otrzymującej placebo, na okres do 36 tygodni. W badaniu tym, u pacjentów leczonych nieprzerwanie escytalopramem, czas do nawrotu choroby w ciągu dalszych 36 tygodni był znacząco dłuższy w porównaniu do czasu u pacjentów otrzymujących placebo.

##### ***Lęk społeczny (fobia społeczna)***

Escytalopram okazał się skuteczny zarówno w trzech krótkotrwałych (12-tygodniowych) badaniach, jak i u osób odpowiadających na leczenie w 6-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania

nawrotom lęku społecznego. W 24-tygodniowym badaniu, którego celem było ustalenie sposobu dawkowania, wykazano skuteczność escytalopramu w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg.

### ***Uogólnione zaburzenie lękowe***

Escytalopram w dawkach 10 mg i 20 mg na dobę okazał się skuteczny we wszystkich czterech badaniach kontrolowanych placebo.

W wynikach zbiorczych, otrzymanych 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. Działanie obserwowano już po pierwszym tygodniu leczenia.

Utrzymywanie się skuteczności escytalopramu w dawce 20 mg na dobę zostało dowiedzione w 24 – do 74 - tygodniowym, randomizowanym badaniu oceniającym utrzymywanie się skuteczności u 373 pacjentów, którzy odpowiedzieli na 12-tygodniowe leczenie (faza otwarta).

### ***Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne***

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą pacjenci otrzymujący escytalopram w dawce 20 mg na dobę odróżniali 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 przyjmujących placebo. Skuteczność w zapobieganiu nawrotom wykazano dla escytalopramu w dawkach 10 i 20 mg na dobę u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie escytalopramem w trwającej 16 tygodni fazie otwartej i byli poddawani leczeniu w trwającej 24 tygodnie randomizowanej, kontrolowanej placebo fazie podwójnie ślepej próby.

### ***Wydłużenie odstępu QT***

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu EKG, u zdrowych osób zmiana odstępu QTc 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 punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 oraz 4.9).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### ***Wchłanianie***

Wchłanianie jest prawie całkowite i nie zależy od przyjmowanych pokarmów; średni czas ( $T_{max}$ ) do osiągnięcia maksymalnego stężenia po wielokrotnym podaniu wynosi 4 godziny.

Tak jak w przypadku racemicznej mieszaniny cytalopramu przyjmuje się, że bezwzględna biodostępność escytalopramu wyniesie około 80%.

### ***Dystrybucja***

Pozorna objętość dystrybucji ( $V_{d,\beta}/F$ ) po podaniu doustnym wynosi od 12 do 26 l/kg mc. Stopień wiązania z białkami osocza dla escytalopramu i jego głównych metabolitów wynosi poniżej 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 przy udziale izoenzymu CYP2C19. Możliwy jest również pewien udział izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2D6.

### ***Eliminacja***

Okres półtrwania wyznaczony w fazie eliminacji escytalopramu ( $t_{1/2\beta}$ ) po podaniu dawki wielokrotnej 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. Uważa się, że escytopram 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 osiągany jest po około tygodniu. Średnie stężenie w stanie stacjonarnym wynoszące 50 nmol/l (zakres 20 do 125 nmol/l) osiągnięte jest podczas podawania dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

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

Wydaje się, że eliminacja escytopramu 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 Child i Pugh) okres półtrwania escytopramu był około dwa razy dłuższy, a ekspozycja około 60% większa niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

### ***Zaburzenia czynności nerek***

Po podawaniu racemicznej mieszaniny cytalopramu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 10-53 ml/min) obserwowano dłuższy okres półtrwania oraz niewielkie zwiększenie ekspozycji. 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 escytopramu 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**

Nie przeprowadzono pełnego zestawu konwencjonalnych badań przedklinicznych dla escytopramu, ponieważ przeprowadzone na szczurach badania toksykologiczno-kinetyczne i toksykologiczne escytopramu i cytalopramu wykazały podobny profil. Wszystkie informacje dotyczące cytalopramu można zatem odnieść do escytopramu.

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach escytopram i cytalopram powodowały toksyczne działanie na serce, w tym zastoinową niewydolność serca, po trwającym kilka tygodni podawaniu dawek wywołujących ogólne działanie toksyczne. Kardiotoxycytność wydaje się mieć raczej związek z maksymalnymi stężeniami w osoczu niż z ekspozycją ogólnoustrojową (AUC). Maksymalne stężenia w osoczu, które nie powodowały działań niepożądanych, były osiem razy większe od osiągniętych podczas stosowania klinicznego, a wartość AUC dla escytopramu była zaledwie 3 do 4 razy większa niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. Dla S-enancjomeru cytalopramu wartości AUC były 6 do 7 razy większe niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. Wyniki te są zapewne związane z silnym wpływem na aminy biogenne, tj. są wtórne do pierwotnego działania farmakologicznego, wywołując efekty hemodynamiczne (redukcję przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) oraz niedokrwienie. Jednakże dokładny mechanizm działania kardiotoxycytnego u szczurów nie jest jasny. Doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania cytalopramu oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z escytopramem nie wskazują, aby wyniki te korelowały z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego. Po dłuższym podawaniu escytopramu 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 do występującej 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 znaczenie dla 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.

Badania na zwierzętach wykazują, że cytalopram powoduje zmniejszenie wskaźnika płodności i wskaźnika ciężowego, zmniejszenie liczby implantacji oraz zaburzenia dotyczące spermy podczas ekspozycji na dawki znacznie wyższe niż stosowane u ludzi. 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 tabletki*

hypromeloza 6cP  
tytanu dwutlenek (E 171)  
makrogol 400

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

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

Blistery Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku po 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.



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

+pharma arzneimittel gmbh  
Hafnerstraße 211  
8054 Graz  
Austria

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

21645

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

**Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 20 grudnia 2013

**Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:** 11 stycznia 2021

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

17.04.2021