

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LENUXIN 10 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține escitalopram 10 mg (sub formă de oxalat de escitalopram).

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 0,53 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu o linie mediană pe una dintre fețe și marcate cu N54 pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 7 mm și grosimea de 3,1-3,6 mm.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul episoadelor depresive majore.

Tratamentul tulburărilor de panică însoțite sau nu de agorafobie.

Tratamentul tulburărilor de anxietate socială (fobie socială).

Tratamentul tulburărilor de anxietate generalizată.

Tratamentul tulburărilor obsesiv-compulsive.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Nu a fost demonstrată siguranța administrării unor doze zilnice mai mari de 20 mg.

##### Episoade depresive majore

Doza uzuală este de 10 mg o dată pe zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi crescută până la maximum 20 mg pe zi.

În general, sunt necesare 2-4 săptămâni pentru a obține un răspuns antidepresiv. După ce simptomele dispar, este necesară continuarea tratamentului o perioadă de cel puțin 6 luni, pentru consolidarea răspunsului.

##### Tulburări de panică însoțite sau nu de agorafobie

Se recomandă o doză inițială de 5 mg pentru prima săptămână de tratament, înainte de a crește doza la 10 mg pe zi. Doza poate fi crescută ulterior până la maximum 20 mg pe zi, în funcție de răspunsul individual al pacientului.

Eficacitatea maximă se obține după aproximativ 3 luni. Tratamentul durează mai multe luni.

#### Tulburări de anxietate socială

Doza uzuală este de 10 mg o dată pe zi. De obicei, sunt necesare 2-4 săptămâni pentru a obține ameliorarea simptomatologiei. Ulterior, în funcție de răspunsul individual al pacienților, doza poate fi redusă la 5 mg sau crescută până la maximum 20 mg.

Tulburarea de anxietate socială este o afecțiune cu evoluție cronică și se recomandă tratament cu durată de 12 săptămâni pentru consolidarea răspunsului. La pacienții care au răspuns la tratament, a fost studiată terapia de lungă durată, timp de 6 luni; această terapie poate fi luată în considerare pentru prevenirea recidivelor, pentru fiecare caz în parte. Beneficiile tratamentului trebuie reevaluate la intervale regulate.

Tulburarea de anxietate socială este o terminologie de diagnostic bine definită a unei afecțiuni specifice, care nu trebuie confundată cu o atitudine excesiv de rezervată. Farmacoterapia este indicată doar în cazurile în care afecțiunea influențează în mod semnificativ activitatea profesională și socială.

Nu a fost evaluată utilitatea acestui tratament comparativ cu terapia comportamentală cognitivă. Farmacoterapia face parte din strategia terapeutică generală.

#### Tulburări de anxietate generalizată

Doza inițială este de 10 mg o dată pe zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi crescută până la maximum 20 mg pe zi.

Tratamentul pe termen lung al celor care au răspuns la terapie a fost studiat timp de cel puțin 6 luni la pacienți tratați cu o doză de 20 mg pe zi. Beneficiile tratamentului și doza trebuie reevaluate la intervale regulate (vezi pct. 5.1).

#### Tulburare obsesiv-compulsivă (TOC)

Doza inițială este de 10 mg o dată pe zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi crescută până la maximum 20 mg pe zi.

Deoarece TOC (tulburarea obsesiv-compulsivă) este o afecțiune cronică, pacienții trebuie tratați o perioadă suficientă, pentru a asigura dispariția simptomelor.

Beneficiile tratamentului și doza trebuie reevaluate la intervale regulate (vezi pct. 5.1).

#### *Vârstnici (cu vârsta >65 ani)*

Doza inițială este de 5 mg o dată pe zi. În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi (vezi pct. 5.2).

La pacienții vârstnici nu s-a studiat eficacitatea escitalopramului în tulburările de anxietate socială.

#### *Copii și adolescenți*

Escitalopramul nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozelor. Se recomandă precauție în cazul utilizării la pacienții cu insuficiență renală severă ( $Cl_{Cr}$  sub 30 ml/min) (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, se recomandă o doză inițială de 5 mg pe zi în primele două săptămâni de tratament. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă precauție și o atenție deosebită la stabilirea treptată a dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C19*

În cazul pacienților cunoscuți că sunt metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C19, se recomandă o doză inițială de 5 mg pe zi în decursul primelor două săptămâni de tratament. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi (vezi pct. 5.2).

#### Simptome de întrerupere observate la oprirea tratamentului

Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului. La oprirea tratamentului cu escitalopram, doza trebuie redusă treptat, pe o perioadă de cel puțin una sau două săptămâni, pentru a reduce riscul apariției simptomelor de întrerupere (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă după reducerea dozelor sau după întreruperea tratamentului apar simptome greu de tolerat, poate fi luată în considerare revenirea la dozele administrate anterior. Ulterior, medicul poate continua reducerea dozelor, dar într-un ritm mai lent.

#### Mod de administrare

Escitalopram se administrează în doză zilnică unică și poate fi administrat cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Este contraindicat tratamentul concomitent cu inhibitorii neselectivi, ireversibili ai monoaminooxidazei (inhibitori-MAO), din cauza riscului sindromului serotoninergic cu agitație, tremor, hipertermie, etc. (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de escitalopram cu inhibitori reversibili ai MOA-A (de exemplu moclobemidă) sau cu inhibitori neselectivi reversibili ai MAO - linezolid este contraindicată, din cauza riscului de apariție a sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.5).

Escitalopram este contraindicat la pacienții cunoscuți cu interval QT prelungit sau la cei cu sindrom de QT prelungit congenital (SQTL).

Este contraindicată administrarea concomitentă de escitalopram cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În cazul administrării medicamentelor din clasa inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sunt valabile următoarele atenționări și trebuie luate următoarele precauții speciale:

#### Copii și adolescenți

Escitalopramul nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Comportamentele suicidare (tentative de suicid și gânduri suicidare) și ostilitatea (predominant agresivitate, comportament opozițional și furie) au fost observate mai frecvent în cadrul studiilor clinice efectuate la copii și adolescenți tratați cu antidepresive, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Dacă, pe baza necesității clinice, se ia decizia de a administra acest tratament, pacientul trebuie să fie atent monitorizat pentru observarea apariției simptomelor suicidare. În plus, la copii și adolescenți, lipsesc datele referitoare la siguranța pe termen lung privind creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală.

#### Anxietate paradoxală

Unii pacienți cu tulburări de panică pot prezenta accentuarea simptomelor de anxietate la începutul tratamentului cu antidepresive. De regulă, această reacție paradoxală se reduce în decurs de două săptămâni de tratament continuu. Se recomandă o doză inițială mică pentru a reduce probabilitatea apariției unui efect anxiogen (vezi pct. 4.2).

### Convulsii

Administrarea escitalopramului trebuie întreruptă dacă la un pacient apar convulsii pentru prima dată sau dacă există o creștere a frecvenței convulsiilor (la pacienții cu diagnostic anterior de epilepsie). La pacienții cu epilepsie nestabilizată terapeutic trebuie evitate medicamentele ISRS, iar pacienții cu epilepsie controlată terapeutic necesită supraveghere atentă.

### Manie

ISRS trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu antecedente de manie/hipomanie. Administrarea acestor medicamente trebuie întreruptă la oricare pacient care intră în faza maniacală.

### Diabet zaharat

Tratamentul cu ISRS poate influența controlul glicemiei la pacienții cu diabet zaharat (hipoglicemie sau hiperglicemie). Poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină și/sau antidiabetice orale.

### Suicid/ideație suicidară sau agravarea stării clinice

Depresia se asociază cu creșterea riscului de ideație suicidară, auto-vătămare și suicid (acte suicidare). Acest risc persistă până la instalarea remisiunii semnificative. Dată fiind posibilitatea ca situația să nu se amelioreze în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape până la apariția ameliorării. Experiența clinică generală demonstrează că riscul de suicid se poate accentua în primele faze ale recuperării.

Există și alte afecțiuni psihice pentru care se prescrie escitalopram și care se pot și ele asocia cu un risc crescut de apariție a unor evenimente legate de suicid. În plus, aceste astfel de afecțiuni pot coexista cu tulburările depresive majore și, din această cauză, tratamentul pacienților cu alte afecțiuni psihice trebuie să respecte aceleași precauții ca în cazul pacienților cu tulburare depresivă majoră. Este cunoscut faptul că pacienții cu antecedente de evenimente legate de suicid sau cei cu manifestări semnificative de ideație suicidară anterior inițierii tratamentului prezintă un risc mai accentuat de ideație suicidară sau tentativă de suicid, trebuind să fie monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului. Rezultatele unei meta-analize a anumitor studii clinice controlate cu placebo efectuate cu medicamente antidepresive la pacienții adulți au arătat existența unui risc accentuat de comportament suicidar în cazul medicamentelor antidepresive, comparativ cu placebo, la pacienți cu vârsta sub 25 de ani.

Terapia medicamentoasă a pacienților, și mai ales a celor aflați în situație de risc accentuat, trebuie să fie însoțită de supraveghere atentă, cu precădere în etapele incipiente ale tratamentului și după modificarea dozelor.

Pacienților (și persoanelor care îi îngrijesc) trebuie să li se atragă atenția cu privire la necesitatea monitorizării oricărei agravări a stării clinice, a apariției oricărui comportament sau ideații cu tentă de suicid, precum și la obligația de solicitare a sfatului medicului imediat după apariția unor astfel de simptome.

### Acatisie/ neliniște psihomotorie

Utilizarea de ISRS/INSRS a fost asociată cu apariția acatisiei, caracterizată prin stare de neliniște neplăcută sau deranjantă și necesitatea de mișcare, deseori însoțită de incapacitatea de a sta jos sau de a sta în picioare. Acestea se pot produce mai ales în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă aceste simptome, creșterea dozei poate fi nocivă.

### Hiponatremie

În cursul utilizării ISRS s-a raportat rar hiponatremie, determinată probabil de secreția inadecvată de hormon antidiuretic (ADH); în general, hiponatremia a dispărut la întreruperea tratamentului. Se recomandă precauții la pacienții cu acest risc, cum sunt vârstnicii sau pacienții cu ciroză sau în cazul administrării concomitente cu medicamente care pot determina hiponatremie.

### Hemoragii

În cursul tratamentului cu ISRS au fost raportate cazuri de sângerări subcutanate anormale, cum sunt echimoze și purpură. ISRS/ISRN pot crește riscul de hemoragie postpartum (vezi pct. 4.6, 4.8).

Se recomandă precauții la pacienții care utilizează ISRS, în special dacă utilizează concomitent anticoagulante orale, medicamente care sunt cunoscute că afectează funcția plachetară (de exemplu: medicamentele antipsihotice atipice și fenotiazinele, majoritatea medicamentelor antidepressiv triciclice, acidul acetilsalicilic și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), ticlopidina și dipiridamolul) și la pacienții cu tendință cunoscută de sângerare.

#### TEC (terapie electroconvulsivă)

Există date clinice limitate privind utilizarea concomitentă a ISRS și TEC, de aceea se recomandă precauție în aceste cazuri.

#### Sindromul serotoninergic

Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de escitalopram cu medicamente cu efecte serotoninergice, cum sunt sumatriptan sau alți triptani, tramadol, buprenorfină (sau asocierea acestora cu naloxonă) și triptofan. În cazuri rare, sindromul serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, a fost raportat la pacienți care au utilizat ISRS concomitent cu medicamente serotoninergice. Apariția unei asocieri de simptome, cum sunt agitație, tremor, mioclonii, hipertermie, modificări ale stării psihice, instabilitate autonomă, tulburări neuromusculare și simptome gastrointestinale poate indica dezvoltarea sindromului serotoninergic. În cazul în care apare această simptomatologie, tratamentul cu ISRS și medicamente serotoninergice trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat un tratament simptomatic.

Dacă tratamentul concomitent este impus de starea clinică, se recomandă monitorizarea cu atenție a pacientului, în special la inițierea tratamentului și la creșterea dozelor.

#### Sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Utilizarea concomitentă a ISRS cu preparate din plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate duce la creșterea incidenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.5).

#### Simptome de întrerupere observate la oprirea tratamentului

Simptomele de întrerupere la oprirea tratamentului sunt frecvente, mai ales dacă întreruperea este bruscă (vezi pct 4.8). În studiile clinice, evenimentele adverse raportate la oprirea tratamentului au apărut la aproximativ 25% dintre pacienții tratați cu escitalopram și la 15% dintre cei cărora li s-a administrat placebo.

Riscul apariției simptomelor de întrerupere poate depinde de câțiva factori, incluzând durata terapiei, doza administrată și ritmul de reducere a dozelor. Reacțiile cel mai frecvent raportate au fost: amețeli, tulburări senzoriale (incluzând parestezii și senzații de șoc electric), tulburări ale somnului (incluzând insomnie și vise intense), agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, confuzie, transpirații, cefalee, diaree, palpitații, instabilitate emoțională, iritabilitate și tulburări de vedere. În general, aceste simptome sunt de intensitate ușoară până la moderată, deși, la unii pacienți pot fi severe ca intensitate.

De regulă, aceste simptome apar în cursul primelor câteva zile după întreruperea tratamentului, dar au existat raportări foarte rare privind astfel de simptome la pacienții care au omis o doză în mod accidental.

În general, aceste simptome sunt autolimitante și dispar în decurs de 2 săptămâni, deși la unele persoane se pot prelungi (2-3 luni sau mai mult). Ca urmare, se recomandă ca la oprirea tratamentului, doza de escitalopram să se reducă treptat, pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni, în funcție de necesarul pacientului (vezi „Simptome de întrerupere observate la oprirea tratamentului”, pct. 4.2).

#### Disfuncție sexuală

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)/inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) pot cauza simptome de disfuncție sexuală (vezi pct. 4.8). Au existat raportări privind disfuncție sexuală de lungă durată în care simptomele s-au menținut în pofida întreruperii administrării ISRS/IRSN.

#### Boală coronariană cardiacă

Din cauza experienței clinice limitate, se recomandă precauții la pacienții cu boală coronariană cardiacă (vezi pct. 5.3).

#### Prelungirea intervalului QT

S-a constatat că escitalopramul determină prelungirea intervalului QT, dependentă de doză. Cazuri de prelungire a intervalului QT și de aritmie ventriculară, incluzând Torsada vârfurilor, au fost raportate în perioada după punere pe piață, predominant la pacienți de sex feminin cu hipopotasemie sau cu prelungire a intervalului QT preexistentă sau alte afecțiuni cardiace (vezi pct. 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 și 5.1).

Se recomandă precauție la pacienții cu bradicardie semnificativă sau la pacienții cu infarct miocardic acut recent sau insuficiență cardiacă decompensată.

Tulburările electrolitice cum sunt hipopotasemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de începerea tratamentului cu escitalopram, deoarece cresc riscul de apariție a aritmiilor maligne.

Dacă pacienții cu afecțiune cardiacă stabilizată din punct de vedere clinic sunt tratați cu escitalopram, trebuie luată în considerare efectuarea unui ECG înainte de începerea tratamentului.

Dacă pe parcursul terapiei cu escitalopram apar semne de aritmie cardiacă, tratamentul cu escitalopram trebuie întrerupt și trebuie efectuat un ECG.

#### Glaucom cu unghi închis

Administrarea de ISRS, inclusiv escitalopram, poate avea un efect asupra dimensiunilor pupilei, determinând midriază. Acest efect midriatic are potențialul de a îngusta unghiul ocular, determinând presiune intraoculară crescută și glaucom cu unghi închis, în special la pacienții cu predispoziție. Ca urmare, escitalopramul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu glaucom cu unghi închis sau cu antecedente de glaucom.

#### Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Interacțiuni farmacodinamice

##### Administrare concomitentă contraindicată

##### *IMAO neselectivi ireversibili*

S-au raportat cazuri de reacții grave la pacienții cărora li s-a administrat un ISRS în asociere cu un inhibitor neselectiv, ireversibil al monoaminooxidazei (IMAO) și la pacienții care au întrerupt recent tratamentul cu ISRS și au început tratamentul cu un astfel de IMAO (vezi pct. 4.3). În unele cazuri, pacienții au dezvoltat sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.8).

Este contraindicată administrarea concomitentă a escitalopramului cu IMAO neselectivi ireversibili. Tratamentul cu escitalopram poate fi început la 14 zile după încetarea tratamentului cu un IMAO ireversibil. Este necesară o perioadă de cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului cu escitalopram, înainte de a începe tratamentul cu un IMAO neselectiv, ireversibil.

##### *IMAO-A reversibil, selectiv (moclobemidă)*

Administrarea concomitentă a escitalopramului cu un IMAO-A, cum este moclobemida, este contraindicată, din cauza riscului apariției sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.3). Dacă o astfel de

administrare concomitentă se dovedește a fi necesară, tratamentul trebuie inițiat cu doza minimă recomandată și sub supraveghere clinică atentă.

#### *Inhibitor MAO neselectiv, reversibil (linezolid)*

Antibioticul linezolid este un inhibitor MAO reversibil, neselectiv și nu trebuie administrat pacienților tratați cu escitalopram. Dacă se demonstrează că administrarea concomitentă este absolut necesară, trebuie utilizate doze minime și sub monitorizare clinică atentă (vezi pct. 4.3).

#### *Inhibitor MAO-B selectiv, ireversibil (selegilină)*

Administrarea concomitentă cu selegilină (un IMAO-B ireversibil) necesită precauții din cauza riscului dezvoltării sindromului serotoninergic. Dozele de selegilină de până la 10 mg pe zi au fost administrate concomitent în siguranță cu citalopramul racemic.

#### *Prelungire a intervalului QT*

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacocinetice și farmacodinamice între escitalopram și alte medicamente care prelungesc intervalul QT. Nu poate fi exclus un efect cumulativ al escitalopram și al acestor medicamente. Din acest motiv, este contraindicată administrarea concomitentă a escitalopramului cu medicamente care prelungesc intervalul QT, cum sunt antiaritmice de clasă IA și III, antipsihotice (de exemplu, derivații de fenotiazină, pimozid, haloperidol), antidepresive triciclice, unele substanțe antimicrobiene (de exemplu, sparfloxacină, moxifloxacină, eritromicină administrată i.v., pentamidină, antimalarice, în special halofantrină), anumite antihistaminice (de exemplu astemizol, hidroxizină, mizolastină).

#### *Administrări concomitente care necesită precauții la utilizare*

##### *Medicamente serotoninergice*

Administrarea concomitentă cu medicamente serotoninergice (de exemplu: tramadol, sumatriptan și alți triptani) poate determina sindrom serotoninergic.

##### *Buprenorfină (sau asocierea acesteia cu naloxonă)*

Atunci când este administrat concomitent cu buprenorfina (sau asocierea acesteia cu naloxonă), Lenuxin trebuie utilizat cu prudență deoarece riscul de apariție a sindromului serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, este crescut (vezi pct. 4.4).

##### *Medicamente care scad pragul convulsivant*

ISRS pot să determine scăderea pragului convulsivant. Sunt necesare precauții la utilizarea concomitentă a altor medicamente care pot să determine scăderea pragului convulsivant [de exemplu antidepresive (triciclice, ISRS), neuroleptice (fenotiazine, tioxantene și butirofenone), mefloquină, bupropionă și tramadol].

##### *Litiu, triptofan*

S-a raportat intensificarea efectelor în cazul utilizării concomitente a ISRS cu litiu sau triptofan; ca urmare, trebuie luate măsuri de precauție în cazul administrării concomitente a ISRS cu aceste medicamente.

##### *Sunătoare*

Utilizarea concomitentă a ISRS cu preparate din plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate duce la creșterea incidenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).

##### *Hemoragie*

În cazul utilizării concomitente de escitalopram cu anticoagulante orale poate să apară modificarea efectului anticoagulant. La pacienții tratați cu anticoagulante orale trebuie monitorizată cu atenție coagularea sanguină, la inițierea sau întreruperea tratamentului cu escitalopram (vezi pct. 4.4). Utilizarea concomitentă a antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) poate crește tendința de sângerare (vezi pct. 4.4).

##### *Alcool etilic*

Nu este de așteptat nicio interacțiune farmacodinamică sau farmacocinetică între escitalopram și alcoolul etilic. Totuși, similar celorlalte medicamente cu efecte psihotrope, în cursul tratamentului cu escitalopram nu este recomandabil consumul de alcool etilic.

#### *Medicamente care induc hipokaliemie/hipomagneziemie*

Este necesară prudență în cazul utilizării concomitente de medicamente care induc hipokaliemie/hipomagneziemie, deoarece aceste afecțiuni cresc riscul de apariție a aritmiilor maligne (vezi pct. 4.4).

#### Interacțiuni farmacocinetice

##### *Influența altor medicamente asupra farmacocineticii escitalopramului*

Metabolizarea escitalopramului se face, în principal, prin intermediul CYP2C19. În măsură mai mică pot contribui și CYP3A4 și CYP2D6. Metabolizarea metabolitului principal, S-DCT (escitalopram dimetilat) pare să fie catalizată parțial de CYP2D6.

Administrarea concomitentă de escitalopram cu omeprazol 30 mg o dată pe zi (un inhibitor al CYP2C19) duce la o creștere moderată (cu aproximativ 50%) a concentrației plasmatice de escitalopram.

Adminstrarea concomitentă de escitalopram cu cimetidină 400 mg de două ori pe zi (inhibitor enzimatic general cu potență moderată) a dus la o creștere moderată (cu aproximativ 70%) a concentrației plasmatice de escitalopram. Se recomandă prudență la administrarea concomitentă de escitalopram cu cimetidină. Poate fi necesară ajustarea dozei.

Ca urmare, trebuie luate măsuri de precauție în cazul utilizării concomitente cu inhibitori CYP2C19 (de exemplu: omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamină, lansoprazol, ticlopidină) sau cimetidină. Pe baza monitorizării reacțiilor adverse apărute în cazul tratamentului concomitent, poate fi necesară o reducere a dozelor de escitalopram (vezi pct. 4.4).

##### *Efectul escitalopramului asupra farmacocineticii altor medicamente*

Escitalopramul este un inhibitor al enzimei CYP2D6. Se recomandă precauții în cazul administrării concomitente de escitalopram cu medicamente a căror metabolizare este mediată în special de această enzimă și care au un indice terapeutic îngust, de exemplu flecainida, propafenona și metoprololul (atunci când sunt utilizate în tratamentul insuficienței cardiace) sau cu unele medicamente care acționează la nivelul SNC și sunt metabolizate în principal de CYP2D6, de exemplu: medicamente antidepressive, cum sunt desipramină, clomipramină și nortriptilină sau antipsihotice, cum sunt risperidona, tioridazina și haloperidolul. Poate fi necesară ajustarea dozelor.

Administrarea concomitentă cu desipramină sau metoprolol determină, în ambele cazuri, dublarea concentrațiilor plasmatice a celor două substraturi CYP2D6.

Studiile *in vitro* au demonstrat că escitalopramul poate determina, de asemenea, o ușoară inhibare a CYP2C19. Se recomandă precauții în cazul administrării concomitente cu medicamente care sunt metabolizate prin intermediul CYP2C19.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Pentru escitalopram sunt disponibile date clinice limitate privind expunerea în timpul sarcinii. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Escitalopramul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și numai după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu terapeutic.

Nou-născuții trebuie ținuți sub observație dacă mama a continuat să utilizeze escitalopram în ultima perioadă de sarcină, în special în trimestrul al treilea. În timpul sarcinii, trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului.



În cazul administrării de ISRS/INRS femeilor gravide, în ultima perioadă de sarcină, s-au raportat următoarele simptome la nou-născut: detresă respiratorie, cianoză, apnee, convulsii, instabilitate a temperaturii, dificultăți la hrănire, vărsături, hipoglicemie, hipertonie musculară, hipotonie musculară, accentuare a reflexelor, tremor, agitație, iritabilitate, letargie, plâns continuu, somnolență și dificultăți la adormire. Aceste simptome pot fi determinate fie de efectul serotoninergic, fie de simptomele de întrerupere a tratamentului. În majoritatea cazurilor, complicațiile survin imediat sau curând (<24 ore) după naștere.

Datele epidemiologice au sugerat că utilizarea ISRS în cursul sarcinii, în special în ultimile luni de sarcină, poate crește riscul de apariție a hipertensiunii pulmonare persistente la nou-născut (HPPN). Riscul constant a fost de aproximativ 5 cazuri la 1000 de sarcini. În populația generală, apar 1-2 cazuri de HPPN la 1000 de sarcini.

Datele observaționale indică un risc crescut (mai puțin decât dublu) de hemoragie postpartum în urma expunerii la ISRS/ISRN în luna premergătoare nașterii (vezi pct. 4.4, 4.8).

#### Alăptarea

La om, este de așteptat ca escitalopramul să fie excretat în lapte. În consecință, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului.

#### Fertilitatea

Datele din studiile efectuate la animale au arătat că citalopramul poate modifica calitatea spermei (vezi pct. 5.3).

Cazurile raportate la om, în cazul utilizării anumitor ISRS, au arătat că efectul asupra calității spermei este reversibil. Până în prezent nu s-a observat impactul asupra fertilității la om.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Deși nu s-a dovedit că escitalopramul influențează capacitățile intelectuale sau performanțele psihomotorii, orice medicament psihoactiv poate influența capacitatea de luare a deciziilor sau îndemânările. Pacienții trebuie avertizați cu privire la riscul potențial de influențare a capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt mai frecvente în prima sau în a doua săptămână de tratament și, de regulă, scad în intensitate și frecvență pe parcursul continuării tratamentului.

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse cunoscute pentru ISRS și raportate, de asemenea, pentru escitalopram fie în cadrul studiilor clinice controlate, fie ca evenimente adverse raportate spontan după punerea pe piață a medicamentului, sunt prezentate mai jos clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt cele din studiile clinice; acestea nu sunt corectate cu placebo. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Aparate sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
Tulburări hematologice și limfatice	Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții anafilactice
Tulburări endocrine	Cu frecvență necunoscută	Secreție inadecvată de ADH

Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Reducere a apetitului alimentar, creștere a apetitului alimentar, creștere ponderală
	Mai puțin frecvente	Scădere ponderală
	Cu frecvență necunoscută	Hiponatremie, anorexie <sup>1</sup>
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate, stare de neliniște, vise anormale Reducere a libidoului Femei: anorgasmie
	Mai puțin frecvente	Bruxism, agitație, nervozitate, atac de panică, stare de confuzie
	Rare	Agresivitate, depersonalizare, halucinații
	Cu frecvență necunoscută	Episod maniacal, idei suicidare, comportament suicidar <sup>2</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Insomnie, somnolență, amețeli, parestezii, tremor
	Mai puțin frecvente	Tulburări ale gustului, tulburări ale somnului, sincopă
	Rare	Sindrom serotoninergic
	Cu frecvență necunoscută	Diskinezie, tulburări de mișcare, convulsii, agitație psihomotorie/acatisie <sup>1</sup>
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Midriază, tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinnitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Tahicardie
	Rare	Bradicardie
	Cu frecvență necunoscută	Interval QT prelungit pe electrocardiogramă Aritmie ventriculară, inclusiv Torsada vârfulor
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Sinuzită, căscat
	Mai puțin frecvente	Epitaxis
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Diaree, constipație, vărsături, xerostomie
	Mai puțin frecvente	Hemoragii gastro-intestinale (incluzând hemoragii rectale)
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Hepatită, valori anormale ale testelor funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Creștere a sudorației
	Mai puțin frecvente	Urticarie, alopecie, erupții cutanate tranzitorii, prurit
	Cu frecvență necunoscută	Echimoze, angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Artralgii, mialgii
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cu frecvență necunoscută	Retenție urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Bărbați: tulburări de ejaculare, impotență
	Mai puțin frecvente	Femei: metroragie, metromenorie
	Cu frecvență necunoscută	Galactoree Bărbați: priapism hemoragie postpartum <sup>3</sup>

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Prevente	Fatigabilitate, febră
	Mai puțin frecvente	Edem

<sup>1</sup> Aceste reacții adverse au fost raportate pentru clasa terapeutică ISRS.

<sup>2</sup> În timpul sau la scurt timp după întreruperea tratamentului cu escitalopram, s-au raportat cazuri de ideeație suicidară și comportament suicidar (vezi pct. 4.4).

<sup>3</sup> Acest eveniment a fost raportat pentru clasa terapeutică a ISRS/ISRN (vezi pct. 4.4, 4.6).

#### Prelungire a intervalului QT

În perioada după punerea pe piață au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QT și de aritmie ventriculară, inclusiv torsada vârfurilor, predominant la pacienții de sex feminin cu hipopotasemie, prelungire preexistentă a intervalului QT sau alte afecțiuni cardiace (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 și 5.1).

#### Efecte de clasă

Studiile epidemiologice efectuate în principal la pacienți cu vârsta de 50 de ani și peste au arătat un risc crescut de apariție a fracturilor osoase la pacienții care utilizează ISRS și antidepressive triciclice. Mecanismul apariției acestui risc nu este cunoscut.

#### Simptome de întrerupere observate la oprirea tratamentului

De regulă, oprirea tratamentului cu ISRS/INRS (în special atunci când se efectuează brusc) duce la apariția simptomelor de întrerupere. Reacțiile raportate cel mai frecvent sunt: amețeli, tulburări senzoriale (incluzând paretezii și senzații de șoc electric), tulburări ale somnului (incluzând insomnie și vise intense), agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, confuzie, transpirații, cefalee, diaree, palpitații, instabilitate emoțională, iritabilitate și tulburări de vedere. În general, aceste evenimente sunt ușoare până la moderate și sunt autolimitante, cu toate acestea, la unii pacienți pot fi mai severe și/sau cu durată mai lungă. Ca urmare, în cazul în care tratamentul cu escitalopram nu mai este necesar, întreruperea trebuie efectuată gradat, prin reducerea treptată a dozelor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

#### Toxicitate

Datele clinice privind supradozajul cu escitalopram sunt limitate și multe cazuri implică supradozaj cu alte medicamente administrate concomitent. În majoritatea cazurilor, au fost raportate simptome ușoare sau chiar nu au existat simptome. Au fost rar raportate cazuri letale de supradozaj cu escitalopram administrat în monoterapie; în majoritatea cazurilor au fost implicate supradozaje cu alte medicamente utilizate concomitent. Au fost utilizate doze de escitalopram cuprinse între 400 și 800 mg, administrat în monoterapie, fără niciun simptom sever.

#### Simptome

Simptomele raportate în caz de supradozaj cu escitalopram includ simptome legate în principal de sistemul nervos central (variind de la amețeli, tremor și agitație, la cazuri rare de sindrom serotoninergic, convulsii și comă), de tractul gastro-intestinal (greață/vărsături), de aparatul

cardiovascular (hipotensiune arterială, tahicardie, prelungire a intervalului QT și aritmie) și la nivelul balanței hidroelectrolitice (hipokaliemie, hiponatremie).

#### Abordare terapeutică

Nu există antidot specific. Se recomandă asigurarea permeabilității căilor respiratorii, oxigenării adecvate și monitorizarea funcției respiratorii. Trebuie luate în considerare lavajul gastric și utilizarea de cărbune activat. Lavajul gastric trebuie efectuat cât mai curând după ingestia medicamentului. Se recomandă monitorizarea cardiacă și a semnelor vitale, împreună cu măsuri generale de tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

În caz de supradozaj, este recomandată monitorizarea ECG la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă/ bradiaritmie, la pacienții care utilizează concomitent medicamente care prelungesc intervalul QT sau la pacienții cu tulburări de metabolism, de exemplu cele din insuficiență hepatică.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antidepresive, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, codul ATC: N06AB10

#### Mecanism de acțiune

Escitalopramul este un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (5-HT) cu afinitate mare pentru situsurile principale de legare. De asemenea, se leagă de un situs alosteric al transportorului de serotonină, cu o afinitate de 1000 de ori mai mică.

Escitalopramul nu are sau are o afinitate mică pentru o serie de receptori, incluzând receptorii 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> și D<sub>2</sub>, receptorii adrenergici  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ , receptorii histaminergici H<sub>1</sub>, receptorii colinergici muscarinici, receptorii benzodiazepinici și opioizi.

Inhibarea recaptării 5-HT este singurul mecanism probabil de acțiune care explică efectele farmacologice și clinice ale escitalopramului.

#### Efecte farmacodinamice

În cadrul unui studiu cu monitorizare ECG efectuat la subiecți sănătoși, în dublu-orb, controlat cu placebo, modificarea față de valoarea inițială a intervalului QTc (cu corecție Fridericia) a fost de 4,3 ms (Î 90%: 2,2; 6,4) în cazul utilizării dozei de 10 mg pe zi și de 10,7 ms (Î 90%: 8,6; 12,8) în cazul administrării dozei mai mari decât cea terapeutică de 30 mg pe zi (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 și 4.9).

#### Eficacitate clinică

##### *Episoade depresive majore*

Escitalopramul s-a dovedit eficace în tratamentul de fază acută al episoadelor depresive majore în trei din patru studii dublu-orb, controlate cu placebo, cu durată scurtă (8 săptămâni). Într-un studiu privind profilaxia recăderilor, de lungă durată, 274 de pacienți care au răspuns pe parcursul fazei inițiale de studiu deschis, cu durata de 8 săptămâni, la tratamentul cu escitalopram în doze de 10 mg sau 20 mg pe zi, au fost repartizați randomizat în grupul pentru continuarea tratamentului cu escitalopram în aceeași doză sau în grupul la care s-a administrat placebo, timp de până la 36 de săptămâni. În acest studiu, în timpul celor 36 de săptămâni, pacienții tratați în continuare cu escitalopram au avut o perioadă semnificativ mai mare până la apariția recidivei, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

##### *Tulburare de anxietate socială*

În cazul tulburărilor de anxietate socială, escitalopramul a fost eficace atât în trei studii cu durată scurtă (12 săptămâni), cât și într-un studiu cu o durată de 6 luni cu privire la prevenirea recăderilor.

Într-un studiu de stabilire a dozei, cu durata de 24 săptămâni, a fost demonstrată eficacitatea dozelor de 5 mg, 10 mg și 20 mg escitalopram.

#### *Tulburări de anxietate generalizată*

Escitalopramul administrat în doze de 10 mg și 20 mg pe zi a fost eficace în patru din patru studii controlate cu placebo.

În totalitatea datelor colectate din trei studii cu protocol similar care au comparat 421 pacienți tratați cu escitalopram și 419 pacienți cărora li s-a administrat placebo, 47,5%, respectiv 28,9% persoane au răspuns la tratament și 37,1%, respectiv 20,8% au prezentat recăderi. Efectul susținut a fost remarcat din săptămâna 1.

Menținerea eficacității escitalopramului administrat în doză de 20 mg pe zi a fost demonstrată în săptămâna 24, durând până în a 76-a săptămână, într-un studiu randomizat privind menținerea eficacității, efectuat la 373 pacienți care au răspuns la tratament în cursul primelor 12 săptămâni de tratament deschis.

#### *Tulburare obsesiv-compulsivă*

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, după 12 săptămâni, pacienții tratați cu escitalopram 20 mg pe zi au fost separați de cei la care s-a administrat placebo în funcție de scorul total Y-BOCS. După 24 de săptămâni, atât pacienții tratați cu escitalopram 10 mg pe zi cât și cei tratați cu escitalopram 20 mg pe zi au avut rezultate superioare comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

Prevenirea recăderilor a fost demonstrată pentru dozele de escitalopram de 10 mg și 20 mg pe zi la pacienții care au răspuns la tratamentul cu escitalopram în cadrul unei perioade de studiu deschis cu durata de 16 săptămâni și care au fost incluși ulterior într-un studiu randomizat controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, cu durata de 24 de săptămâni.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Absorbția este aproape completă și este independentă de ingestia de alimente. (Timpul mediu până la atingerea concentrației plasmatice maxime ( $t_{max}$  mediu) este de 4 ore după administrarea de doze repetate). Similar citalopramului racemic, biodisponibilitatea absolută a escitalopramului este de așteptat să fie de aproximativ 80%.

### Distribuție

Volumul aparent de distribuție ( $V_{d\beta}/F$ ) după administrare orală este de aproximativ 12 până la 26 l/kg. Legarea de proteinele plasmatice este de sub 80% atât pentru escitalopram, cât și pentru principalii săi metaboliți.

### Metabolizare

Escitalopramul este metabolizat la nivel hepatic în metaboliții escitalopram dimetil și escitalopram di-dimetil. Ambii metaboliți sunt activi din punct de vedere farmacologic. Alternativ, azotul poate fi oxidat, formând metabolitul N-oxid. Atât substanța nemodificată cât și metaboliții se excretă parțial sub formă de glucurononconjugați. După administrarea de doze repetate, concentrațiile plasmatice medii ale metaboliților dimetil și di-dimetil reprezintă, de regulă, 28-31% respectiv <5% din concentrația plasmatică a escitalopramului.

Metabolizarea escitalopramului la metabolitul escitalopram dimetil este mediată în principal prin intermediul CYP2C19. Este posibilă și o oarecare contribuție a enzimelor CYP3A4 și CYP2D6.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2\beta}$ ) după administrarea de doze repetate este de aproximativ 30 de ore, iar clearance-ul plasmatic după administrare orală ( $Cl_{oral}$ ) este de aproximativ 0,6 l/min. Metaboliții principali au un timp de înjumătățire plasmatică semnificativ mai mare.

Se consideră că escitalopramul și metaboliții principali se elimină atât pe cale hepatică (prin metabolizare), cât și pe cale renală, astfel că cea mai mare parte din doză se excretă sub formă de metaboliți în urină.

### Linearitate

Farmacocinetica este liniară. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru sunt atinse după aproximativ 1 săptămână. Concentrațiile plasmatică medii la starea de echilibru sunt de aproximativ 50 nmol/l (variază între 20 și 125 nmol/l) și sunt atinse după administrarea unei doze zilnice de 10 mg.

### Vârstnici (>65 ani)

Se presupune că escitalopramul este eliminat mai lent la pacienții vârstnici, comparativ cu pacienții mai tineri. La voluntarii vârstnici sănătoși, aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) este cu aproximativ 50% mai mare, comparativ cu voluntarii tineri sănătoși (vezi pct. 4.2).

### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasele A și B Child-Pough), timpul de înjumătățire plasmatică al escitalopramului a fost de aproximativ două ori mai mare și expunerea a fost cu aproximativ 60% mai mare, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2).

### Insuficiență renală

La pacienții cu funcție renală redusă ( $Cl_{cr}$  10-53 ml/min), pentru citalopramul racemic s-au observat valori mai mari ale timpului de înjumătățire plasmatică și o creștere ușoară a expunerii. Nu au fost studiate concentrațiile plasmatică ale metabolizilor, dar acestea pot fi crescute (vezi pct. 4.2).

### Polimorfism

S-a observat faptul că la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2C19, concentrațiile plasmatică ale escitalopramului au fost de două ori mai mari decât cele obținute la metabolizatorii rapizi. Nu au fost observate modificări semnificative ale expunerii în cazul metabolizatorilor lenți prin intermediul CYP2D6 (vezi pct. 4.2).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Pentru escitalopram nu s-a efectuat o baterie convențională completă de studii preclinice, deoarece studiile toxicocinetice și toxicologice efectuate cu escitalopram și citalopram la șobolan au indicat profile similare. Ca urmare, toate informațiile privind citalopramul pot fi extrapolate la escitalopram.

În studiile toxicologice comparative efectuate la șobolani, escitalopramul și citalopramul au determinat toxicitate cardiacă, incluzând insuficiență cardiacă congestivă, după câteva săptămâni de tratament, atunci când s-au utilizat doze care au dus la toxicitate generală. Cardiotoxicitatea pare să se coreleze mai degrabă cu concentrațiile plasmatică maxime decât cu expunerea sistemică (ASC). Concentrațiile plasmatică maxime la o valoare fără reacții adverse au fost mai mari (de 8 ori) comparativ cu cele atinse în practica clinică, în timp ce valorile ASC pentru escitalopram au fost numai de 3-4 ori mai mari decât valorile obținute în practica clinică. Valorile ASC pentru enantiomerul S al citalopramului au fost de 6-7 ori mai mari decât cele atinse în cazul practicii clinice. Aceste rezultate sunt determinate probabil de influența exagerată asupra aminelor biogene, adică sunt secundare efectelor farmacologice principale, rezultând efecte hemodinamice (reducere a fluxului coronarian) și ischemie. Totuși, mecanismul exact al cardiotoxicității la șobolan nu este clar. Experiența clinică cu citalopram și cea din studiile clinice cu escitalopram nu evidențiază că aceste rezultate au corelare clinică.

La șobolan, după tratamentul de lungă durată cu escitalopram și citalopram, s-a observat o creștere a conținutului de fosfolipide în unele țesuturi, de exemplu la nivelul plămânului, epididimului și ficatului. Modificările observate în epididim și ficat au fost observate la expuneri similare cu cele atinse la om. Efectul este reversibil după întreruperea tratamentului. Acumularea de fosfolipide (fosfolipidoză) a fost observată la animale în cazul utilizării mai multor medicamente amfifile cationice. Nu se știe dacă acest fenomen are relevanță semnificativă la om.

În studiile de toxicitate cu privire la dezvoltare efectuate la șobolan, au fost observate efecte embriotoxice (reducere a greutateii fetoșilor și întârziere reversibilă a osificării) la expuneri (ASC) care depășesc expunerile atinse în timpul utilizării clinice. Nu s-a observat o creștere a frecvenței malformațiilor congenitale.

Un studiu pre- și post-natal a indicat o supraviețuire redusă în cursul perioadei de alăptare pentru expuneri (ASC) care depășesc expunerile atinse în cursul utilizării clinice.

Datele cu privire la animale au arătat că citalopramul induce o reducere a indicelui fertilității și a indicelui de sarcină, o reducere a numărului locurilor de implantare și spermă anormală la o expunere care depășește cu mult expunerea la om.

Nu sunt disponibile date referitoare la acest aspect pentru escitalopram din studiile efectuate la animale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Stearat de magneziu

Celuloză microcristalină

Celuloză microcristalină silicifiată (dioxid de siliciu coloidal anhidru, celuloză microcristalină)

Talc

Croscarmeloză sodică.

#### Film

“Opadry II alb 33G28523”:

Hipromeloză 6 cP

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350

Lactoză monohidrat

Triacetină.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele sunt ambalate în blistere din OPA-Al-PVC/Al (transparente, incolore) cu 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 200 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea rezidurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter România S.A.

Str. Cuza Vodă Nr. 99-105, 540306 Târgu-Mureș, România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7896/2015/01-09

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iulie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2021