

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esciplex, 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Esciplex, 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Esciplex, 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Esciplex, 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Esciplex 5 mg: Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 5 mg escitalopramu (*Escitalopramum*), w ilości odpowiadającej 6,3875 mg escitalopramu szczawianu.
Esciplex 10 mg: Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg escitalopramu (*Escitalopramum*), w ilości odpowiadającej 12,775 mg escitalopramu szczawianu.
Esciplex 15 mg: Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg escitalopramu (*Escitalopramum*), w ilości odpowiadającej 19,1625 mg escitalopramu szczawianu.
Esciplex 20 mg: Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 20 mg escitalopramu (*Escitalopramum*), w ilości odpowiadającej 25,55 mg escitalopramu szczawianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 tabletki 5 mg zawiera 58,935 mg laktozy jednowodnej.
1 tabletki 10 mg zawiera 117,87 laktozy jednowodnej.
1 tabletki 15 mg zawiera 176,805 laktozy jednowodnej.
1 tabletki 20 mg zawiera 235,74 laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

Esciplex 5 mg: biała do białawej, okrągła, płaska tabletki o ściętym brzegu, średnicy 7 mm z wytłoczonym napisem „5” po jednej stronie.
Esciplex 10 mg: biała do białawej, okrągła, płaska tabletki o ściętym brzegu, średnicy 9 mm z wytłoczonym napisem „10” po jednej stronie.
Esciplex 15 mg: biała do białawej, okrągła, płaska tabletki o ściętym brzegu, średnicy 11 mm z wytłoczonym napisem „15” po jednej stronie.
Esciplex 20 mg: biała do białawej, okrągła, płaska tabletki o ściętym brzegu, średnicy 12 mm z wytłoczonym napisem „20” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.
Leczenie zaburzeń lękowych z agorafobią lub bez agorafobii.
Leczenie społecznych zaburzeń lękowych (fobii społecznej).
Leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych.
Leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie potwierdzono bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych większych niż 20 mg.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Esciplex jest podawany w pojedynczej dawce dobowej i może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Tabletkę należy umieścić na języku, gdzie błyskawicznie się rozpuści i można ją połknąć bez popijania wodą. Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej jest krucha i należy obchodzić się z nią ostrożnie.

Produkt leczniczy Esciplex tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest równoważny produktowi leczniczemu escitalopram tabletki powlekane i charakteryzuje się podobnym wskaźnikiem i zakresem wchłaniania. Ma tę samą dawkę i częstość podawania co produkt leczniczy escitalopram tabletki powlekane. Produkt leczniczy Esciplex tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej może być stosowany jako alternatywa dla produktu leczniczego w postaci tabletek powlekanych.

Dawkowanie

Epizody dużej depresji

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

Działanie przeciwdepresyjne uzyskuje się zazwyczaj po 2–4 tygodniach stosowania produktu leczniczego. Po ustąpieniu objawów leczenie należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy, aby odpowiedź na leczenie się utrzymała.

Zaburzenia lękowe z agorafobią lub bez agorafobii

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

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

Fobia społeczna

Zwykła dawka to 10 mg raz na dobę. Na ogół złagodzenie objawów uzyskuje się po 2–4 tygodniach leczenia. Dawkę można następnie zmniejszyć do 5 mg lub zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę, zależnie od indywidualnej reakcji pacjenta.

Fobia społeczna jest chorobą o przebiegu przewlekłym i zalecane jest kontynuowanie terapii przez 12 tygodni w celu uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie. Długoterminową terapię osób odpowiadających na leczenie analizowano przez 6 miesięcy. Można ją rozważyć indywidualnie w celu zapobiegania nawrotom choroby. Efekty prowadzonej terapii powinny być regularnie oceniane.

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

Nie przeprowadzono oceny porównawczej omawianego leczenia w odniesieniu do terapii poznawczo-behawioralnej. Farmakoterapia stanowi element kompleksowego postępowania terapeutycznego.

Uogólnione zaburzenie lękowe

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

Długoterminową terapię osób odpowiadających na leczenie otrzymujących 20 mg na dobę analizowano przez co najmniej 6 miesięcy. Należy regularnie oceniać korzyści terapeutyczne i stosowaną dawkę (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

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

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne to choroba przewlekła i pacjentów należy leczyć odpowiednio długo, aby istniała pewność, że objawy choroby ustąpiły.

Należy regularnie oceniać korzyści terapeutyczne i stosowaną dawkę (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

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

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

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Esciplex nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CL_{CR} poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Osoby wolno metabolizujące leki przy udziale CYP2C19

Dla pacjentów, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem CYP2C19, zaleca się dawkę początkową 5 mg na dobę w pierwszych dwóch tygodniach leczenia.

W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Reakcje odstawienia obserwowane po przerwaniu terapii

Należy unikać nagłego odstawienia leku. Kończąc leczenie escitalopramem, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez przynajmniej 1 do 2 tygodni, aby uniknąć wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkty 4.4 oraz 4.8). Jeśli wystąpią objawy nie tolerowane przez pacjenta, będące następstwem zmniejszania dawki lub odstawienia leku, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale bardziej stopniowo.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne leczenie z nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (ang. monoamine oxidase inhibitors, MAOI) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego z pobudzeniem, drżeniem, hipertermią itp. (patrz punkt 4.5).

Leczenie skojarzone escitalopramem oraz *odwracalnymi* inhibitorami MAO-A (np. moklobemidem) lub *odwracalnym nioselektywnym* inhibitorem MAO - linezolidem jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

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

Leczenie skojarzone escytalopramem z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wymienione poniżej specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania odnoszą się do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI).

Dzieci i młodzież

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

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami lęku w początkowym okresie leczenia przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi objawy lękowe mogą się nasilić. Ta paradoksalna reakcja zazwyczaj ustępuje w ciągu dwóch tygodni kontynuowania leczenia. Zaleca się stosowanie małej dawki początkowej, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia stanów lękowych (patrz punkt 4.2).

Drgawki

Stosowanie escytalopramu należy przerwać u pacjenta, u którego wystąpią po raz pierwszy drgawki, lub jeżeli zwiększy się częstość występowania napadów drgawkowych (u pacjentów z rozpoznaną wcześniej padaczką). U pacjentów z niestabilną padaczką należy unikać stosowania leków z grupy SSRI, a pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą.

Mania

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

Cukrzyca

U chorych na cukrzycę leczenie lekami z grupy SSRI może wpływać na wyrównane uprzednio stężenie glukozy we krwi (hipoglikemia lub hiperglikemia). Może być wymagane dostosowanie dawki insuliny i (lub) doustnych leków obniżających stężenie glukozy we krwi.

Samobójstwo, myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstw (incydenty związane z samobójstwami). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nastąpić dopiero po kilku pierwszych tygodniach leczenia lub później, do tego czasu pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest escytalopram, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem incydentów związanych z samobójstwem. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z

powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

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

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

Akatzja (niepokój psychoruchowy)

Stosowanie leków z grupy SSRI oraz SNRI (inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny, ang. serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) wiąże się z rozwojem akatzji charakteryzującej się nieprzyjemnie odczuwalnym stanem niepokoju i potrzebą poruszania się, którym często towarzyszy niezdolność siedzenia lub stania bez ruchu. Wystąpienie akatzji jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia. Zwiększenie dawki może być szkodliwe u pacjentów, u których wystąpią te objawy.

Hiponatremia

W rzadkich przypadkach podczas leczenia lekami z grupy SSRI informowano o występowaniu hiponatremii, która jest zapewne spowodowana przez zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) i na ogół ustępuje po odstawieniu leku. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy ryzyka, tzn. u osób w podeszłym wieku, u pacjentów z marskością wątroby lub jednocześnie leczonych lekami, które mogą powodować hiponatremię.

Krwotoki

Podczas stosowania leków z grupy SSRI informowano o krwawieniu w obrębie skóry w postaci wybroczyn i plamicy. U pacjentów leczonych lekami z grupy SSRI zaleca się zachowanie ostrożności, zwłaszcza jeśli równocześnie stosuje się u nich doustne leki przeciwzakrzepowe, produkty lecznicze wpływające na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne oraz pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, tiklopidynę oraz dipirydamol) oraz u pacjentów z rozpoznaną skazą krwotoczną.

Leczenie elektrowstrząsami

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

Zespół serotoninowy

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

W rzadkich przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących równocześnie leki z grupy SSRI oraz leki o działaniu serotoninergicznym. Rozwój tego schorzenia może oznaczać zestaw takich objawów, jak pobudzenie, drżenia mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia. W razie wystąpienia takiego zespołu objawów, lek z grupy SSRI i lek o działaniu serotoninergicznym należy natychmiast odstawić oraz rozpocząć leczenie objawowe.

Dziurawiec zwyczajny

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

Reakcje odstawienia obserwowane po przerwaniu terapii

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

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

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

Choroba wieńcowa

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

Wydłużenie odstępu QT

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

Należy zachować ostrożność, stosując escytalopram u pacjentów ze znaczną bradykardią lub u pacjentów po przebytych niedawno ostrym zawale mięśnia sercowego lub z niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko złośliwych arytmii i należy je wyrównać przed rozpoczęciem podawania escytalopramu.

U pacjentów ze stabilną chorobą serca należy wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem.

W razie wystąpienia zaburzeń rytmu serca podczas stosowania escytalopramu należy leczenie odstawić i wykonać badanie EKG.

Jaskra zamkniętego kąta przesączenia

Leki z grupy SSRI, w tym escytalopram, mogą wpływać na wielkość źrenicy, powodując rozszerzenie źrenicy. To działanie rozszerzające źrenicę może spowodować zwężenie kąta przesączenia, co z kolei może skutkować wzrostem ciśnienia śródgałkowego i jaskrą zamkniętego kąta przesączenia zwłaszcza u predysponowanych pacjentów. Dlatego escytalopram należy stosować rozważnie u pacjentów chorych na jaskrę zamkniętego kąta przesączenia lub z jaskrą w wywiadzie.

Zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Przeciwwskazane leczenie skojarzone

Nieodwracalne nioselektywne inhibitory MAO

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

Przeciwwskazane jest stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z nioselektywnymi nieodwracalnymi inhibitorami MAO. Stosowanie escytalopramu można rozpocząć 14 dni po zaprzestaniu stosowania nieodwracalnego inhibitora MAO. Między odstawieniem escytalopramu a rozpoczęciem leczenia nioselektywnym nieodwracalnym inhibitorem MAO należy zachować co najmniej 7-dniową przerwę.

Odwracalny selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

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

Odwracalny nioselektywny inhibitor MAO-A (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym nioselektywnym inhibitorem MAO i nie powinien być podawany pacjentom leczonym escytalopramem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się niezbędne, należy stosować minimalne dawki oraz podawać je pod ścisłą kontrolą kliniczną (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny selektywny inhibitor MAO-B (selegilina)

Podczas stosowania escytalopramu w skojarzeniu z selegiliną (nieodwracalny inhibitor MAO-B) należy zachować ostrożność ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Stosowanie selegiliny w dawkach do 10 mg na dobę w skojarzeniu z racemicznym cytalopramem było bezpieczne.

Wydłużenie odstępu QT

Nie wykonano badań farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych escytalopramu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT. Nie można wykluczyć efektu addytywnego łącznego stosowania tych produktów leczniczych. W związku z tym przeciwwskazane jest leczenie skojarzone escytalopramem z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT, takimi jak leki przeciwartmyczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna IV, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne - szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna) itp.

Leczenie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności:

Leki o działaniu serotoninergicznym

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

Leki obniżające próg drgawkowy

Leki z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania w skojarzeniu z innymi lekami, które mogą obniżać próg drgawkowy (np. lekami przeciwdepresyjnymi [lekami trójpierścieniowymi, lekami z grupy SSRI], lekami neuroleptycznymi

[pochodnymi fenotiazyny, pochodnymi tioksantenu i pochodnymi butyrofenonu], meflochiną, bupropionem i tramadolem).

Lit, tryptofan

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

Dziurawiec zwyczajny

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

Krwotoki

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

Stosowanie w skojarzeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) może zwiększać skłonność do krwawień (patrz punkt 4.4).

Alkohol

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

Leki powodujące hipokaliemię lub hipomagnezemię

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego podawania leków powodujących hipokaliemię lub hipomagnezemię, ponieważ zwiększają one ryzyko ciężkich zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne escytalopramu

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

Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z 30 mg omeprazolu raz na dobę (inhibitor CYP2C19) spowodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu.

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

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

Wpływ escytalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

Escytalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania escytalopramu w skojarzeniu z lekami, które są metabolizowane głównie z udziałem tego enzymu i mają wąski wskaźnik terapeutyczny, np. z flekainidem, propafenonem i metoprololem (stosowanym w niewydolności serca) lub niektórymi lekami działającymi na OUN,

metabolizowanymi głównie z udziałem CYP2D6, np. lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub lekami przeciwpsychotycznymi, takimi jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Konieczne może być dostosowanie dawki.

Podawanie w skojarzeniu z dezypraminą lub metoprololem spowodowało w obydwu przypadkach dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu tych dwóch substratów CYP2D6. Badania *in vitro* wykazały, że escytalopram może również wykazywać słabe działanie hamujące na CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania w skojarzeniu leków metabolizowanych z udziałem CYP2C19.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania escytalopramu w okresie ciąży są ograniczone. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano działanie toksyczne na rozmnażanie się i rozwój płodu (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Esciplex nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu zagrożeń i korzyści.

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

Po stosowaniu przez matkę leku z grupy SSRI/SNRI w późniejszych stadiach ciąży u noworodka wystąpić mogą następujące objawy: zaburzenia oddychania, sinica, bezdech, drgawki, wahania ciepłoty ciała, trudności w pobieraniu pokarmu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, zmniejszone napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenia, drżączka, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być wynikiem działania serotonergicznego lub reakcji odstawienia. W większości przypadków powikłania pojawiają się natychmiast lub wkrótce (<24 godz.) po porodzie.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) u kobiet w ciąży, zwłaszcza w późnym okresie ciąży, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN). Obserwowano 5 takich przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej stwierdza się od 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 ciąż.

Karmienie piersią

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

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, ale wszelkie leki psychoaktywne mogą wpływać na zdolność osądu lub sprawność. Pacjentów należy ostrzec o potencjalnym ryzyku wpływu leku na zdolność prowadzenia samochodu i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Znane reakcje niepożądane po stosowaniu leków z grupy SSRI, zgłaszane również w przypadku stosowania escytalopramu w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub jako zdarzenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Dane o częstości występowania pochodzą z badań klinicznych, ale nie skorygowano tych danych względem placebo. Częstości określono następująco: 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).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Nieznana	Hiponatremia, jadłowstręt ¹
Zaburzenia psychiczne	Często	Niepokój, niepokój psychoruchowy, nieprawidłowe marzenia senne kobiety i mężczyźni: zmniejszenie libido kobiety: brak orgazmu
	Niezbyt często	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady panicznego lęku, stany splątania
	Rzadko	Agresja, depersonalizacja, omamy
	Nieznana	Mania, myśli samobójcze, zachowania samobójcze ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Bezsенność, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenie
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Nieznana	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki, pobudzenie psychomotoryczne/ akatyzyja ²
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic, zaburzenie widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szum w uszach
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Bradykardia
	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie Komorowe zaburzenia rytmu serca włącznie z zaburzeniami 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

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka, zaparcia, wymioty, suchość w jamie ustnej
	Niezbyt często	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytnicy)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Zwiększone pocenie się
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd
	Nieznana	Siniaki, obrzęki naczynioruchowe
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	Mlekokot Mężczyźni: priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, gorączka
	Niezbyt często	Obrzęk

¹Informowano o takich działaniach niepożądanych po stosowaniu leków z grupy SSRI.

²Zgłaszano występowanie myśli oraz zachowań samobójczych podczas terapii escytalopramem lub krótko po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QT

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

Efekty klasy produktu leczniczego

Badania epidemiologiczne prowadzone głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących jednocześnie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. tricyclic antidepressants, TCA). Mechanizm powodujący takie ryzyko nie został wyjaśniony.

Reakcje odstawienia obserwowane po przerwaniu terapii

Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagle) często prowadzi do objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się dłużej. Dlatego jeśli stosowanie escytalopramu nie jest już dłużej wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie leku przez zmniejszanie dawki (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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dane kliniczne na temat przedawkowania escytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków. W większości przypadków informowano o łagodnym nasileniu objawów lub niewystępowaniu objawów. Rzadko zgłaszano zgon w wyniku przedawkowania samego escytalopramu. Większość takich przypadków dotyczyła przedawkowania leków stosowanych jednocześnie. Dawki od 400 mg do 800 mg samego escytalopramu nie wywoływały ciężkich objawów.

Objawy

Do objawów obserwowanych po przedawkowaniu escytalopramu zalicza się głównie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy, drżeń i pobudzenia po rzadkie przypadki zespołu serotoninowego, drgawek i śpiączki), układu pokarmowego (nudności lub wymioty) i układu krążenia (niedociśnienie tętnicze, tachykardia, wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca) oraz zaburzenia gospodarki elektrolitowej i wodnej (hipokaliemia, hiponatremia).

Leczenie

Nie istnieje specyficzna odtrutka. Należy udrożnić drogi oddechowe i utrzymywać ich drożność oraz zapewnić dostateczną podaż tlenu i prawidłową czynność układu oddechowego. Należy rozważyć płukanie żołądka oraz podanie węgla aktywowanego. Płukanie żołądka należy wykonać możliwie jak najszybciej po doustnym przyjęciu leku. Zaleca się monitorowanie czynności serca i objawów czynności życiowych oraz stosowanie ogólnego leczenia objawowego podtrzymującego czynności organizmu.

W razie przedawkowania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca/bradyarytmiami, u pacjentów stosujących leczenie skojarzone z lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT lub u pacjentów ze zmienionym metabolizmem, np. z upośledzeniem czynności wątroby, zaleca się monitorowanie EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, kod ATC: N 06 AB 10

Mechanizm działania

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

Escytalopram nie wykazuje powinowactwa lub wykazuje niewielkie powinowactwo do wielu receptorów, w tym 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ i D₂, receptorów α_1 , α_2 , β -adrenergicznych, receptorów histaminowych H₁, receptorów muskarynowych cholinergicznym, benzodiazepinowych i opioidowych.

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

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu z grupą kontrolną placebo prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby dotyczącym EKG u zdrowych osób, zmiana odstępu QTc w stosunku do stanu wyjściowego (korekta metodą Fridericia) wyniosła 4,3 milisekund (90% przedział ufności [ang. confidence interval, CI]: 2,2; 6,4) po dawce 10

mg na dobę i 10,7 milisekund (90% CI: 8,6; 12,8) po supratherapeutycznej dawce 30 mg na dobę (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

Skuteczność kliniczna

Epizody dużej depresji

Escytalopram okazał się skuteczny w doraźnym leczeniu epizodów dużej depresji w trzech z czterech krótkoterminowych (8-tygodniowych) badań z grupą kontrolną placebo prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. W długoterminowym badaniu dotyczącym profilaktyki nawrotów 274 pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na escytalopram w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę w początkowej 8-tygodniowej fazie otwartej, przydzielono losowo do grupy kontynuującej leczenie escytalopramem w tej samej dawce lub do grupy placebo, w czasie do 36 tygodni. W tym badaniu u pacjentów, którzy stosowali escytalopram, czas do nawrotu choroby w następnych 36 tygodniach był znacząco dłuższy niż w grupie placebo.

Fobia społeczna

Escytalopram okazał się skuteczny zarówno w trzech krótkoterminowych (12-tygodniowych) badaniach, jak i u osób z odpowiedzią na leczenie w 6-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom fobii społecznej. W 24-tygodniowym badaniu, którego celem było ustalenie sposobu dawkowania, wykazano skuteczność escytalopramu w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Escytalopram w dawce 10 mg i 20 mg na dobę okazał się skuteczny w czterech na cztery badania z grupą kontrolną placebo.

W wynikach zbiorczych uzyskanych z trzech badań o podobnym schemacie obejmujących 421 pacjentów leczonych escytalopramem i 419 pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio u 47,5% i 28,9% pacjentów stwierdzono odpowiedź na leczenie, a u 37,1% i 20,8% uzyskano remisję. Nieprzerwane działanie było obserwowane od 1. tygodnia.

Utrzymywanie się skuteczności escytalopramu w dawce 20 mg na dobę wykazano w 24– do 76-tygodniowym badaniu z randomizacją, z oceną utrzymywania się skuteczności u 373 pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie podczas wstępnego 12-tygodniowego leczenia otwartego.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

W badaniu klinicznym z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby po 12 tygodniach pacjenci otrzymujący escytalopram w dawce 20 mg na dobę wyodrębnili się pod względem całkowitej punktacji w skali Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo. Po 24 tygodniach u pacjentów otrzymujących escytalopram zarówno w dawce 20 mg, jak i 10 mg na dobę, stwierdzono przewagę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Zapobieganie nawrotom wykazano dla escytalopramu w dawkach 10 i 20 mg na dobę u pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na escytalopram w trwającej 16 tygodni fazy otwartej i którzy przeszli do trwającej 24 tygodnie fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją, z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Okres półtrwania wyznaczony w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) po wielokrotnym podaniu dawki wynosi około 30 godzin, a klirens osoczowy po podaniu doustnym (Cl_{oral}) wynosi około 0,6 l/min. Okres półtrwania głównych metabolitów jest znamienne dłuższy. Zakłada się, że escytalopram i jego główne metabolity są eliminowane zarówno drogą wątrobową (metaboliczną) jak i nerkową, a zasadnicza część dawki wydalana jest w postaci metabolitów w moczu.

Liniowość lub nieliniowość

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

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Wydaje się, że eliminacja escytalopramu zachodzi wolniej u pacjentów w podeszłym wieku niż u osób młodszych. Ekspozycja układowa (pole pod krzywą zależności stężenia od czasu, ang. area under the curve, 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 (klasa A i B według klasyfikacji Childa i Pugh'a) okres półtrwania escytalopramu był około dwa razy dłuższy, a ekspozycja około 60% większa niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu racemicznego cytalopramu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (CL_{cr} 10–53 ml/min) obserwowano dłuższy okres półtrwania oraz niewielkie zwiększenie ekspozycji. Nie badano stężeń metabolitów w osoczu, ale mogą być one zwiększone (patrz punkt 4.2).

Polimorfizm

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach escytalopram i cytalopram działały toksycznie na serce, w tym wywoływały zastoinową niewydolność serca, po trwającym kilka tygodni podawaniu dawek wywołujących ogólne działanie toksyczne. Toksyczne działanie na serce wydaje się mieć raczej związek z maksymalnymi stężeniami w osoczu niż z ekspozycją układową (AUC). Maksymalne stężenia w osoczu, przy braku działań niepożądanych były większe (osiem razy) od osiągniętych podczas stosowania klinicznego, a wartość AUC dla escytalopramu była zaledwie od 3 do

4 razy większa niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. W przypadku cytalopramu wartości AUC dla S-enancjomeru były od 6 do 7 razy większe niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. Wyniki te są zapewne związane z nasilonym wpływem na aminy biogenne, tzn. są wtórne do pierwotnego działania farmakologicznego, skutkując efektem hemodynamicznym (obniżenie przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) oraz niedokrwieniem. Dokładny mechanizm działania kardiotoksycznego u szczurów nie jest jednak jasny. Doświadczenia kliniczne w stosowaniu cytalopramu oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z escytaalopramem nie wskazują, aby wyniki te korelowały z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego.

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

W badaniu toksycznego oddziaływania na rozwój u szczurów działanie embriotoksyczne (zmniejszenie masy ciała płodów i przemijające opóźnienie kostnienia) obserwowano po ekspozycji wyrażonej wartością AUC większej od ekspozycji obserwowanej podczas zastosowania klinicznego. Nie stwierdzono zwiększonej częstości wad rozwojowych. Badania w okresie przed- i pourodzeniowym wykazały zmniejszenie przeżywalności w okresie laktacji po ekspozycji wyrażonej wartością AUC większej od ekspozycji obserwowanej podczas zastosowania klinicznego.

Dane dotyczące zwierząt wykazały, że cytaalopram wywołuje zmniejszenie wskaźników płodności i wskaźnika ciężowego, obniżenie liczby implantacji oraz powstawanie nieprawidłowego nasienia po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję uzyskiwaną u ludzi. Brak jest dostępnych analogicznych danych pochodzących od zwierząt i dotyczących escytaalopramu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Polakrylina potasowa
Acesulfam potasowy
Neohesperydyno-dihydrochalkon
Magnezu stearynian
Aromat mięty pieprzowej [zawierający maltodekstrynę (kukurydzianą), skrobię modyfikowaną (kukurydzianą) i olej mięty pieprzowej]
Kwas solny stężony (do regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Odrywane blistry wykonane z papieru/PET/Aluminium//PVC/Aluminium/OPA w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają:

Esciplex 5 mg: 28, 30, 60 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

Esciplex 10 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

Esciplex 15 mg: 28, 30, 56, 98 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

Esciplex 20 mg: 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO