

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mozarin, 10 mg, tabletki powlekane

Mozarin, 15 mg, tabletki powlekane

Mozarin, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 10 mg escitalopramu (*Escitalopramum*) (w postaci szczawianu).

Każda tabletkę zawiera 15 mg escitalopramu (*Escitalopramum*) (w postaci szczawianu)

Każda tabletkę zawiera 20 mg escitalopramu (*Escitalopramum*) (w postaci szczawianu)

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana, okrągła, biała z umieszczoną na jednej stronie linią podziału.

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych epizodów depresji.

Leczenie zaburzeń lęku napadowego (lęku panicznego) z agorafobią lub bez agorafobii.

Leczenie zespołu lęku społecznego (fobii społecznej).

Leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawki dobowej większej niż 20 mg.

Sposób podawania

Produkt Mozarin jest podawany w pojedynczej dawce dobowej, może być przyjmowany z jedzeniem lub bez.

Duże epizody depresji

Zwykle stosuje się dawkę 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 20 mg na dobę.

Zwykle działanie przeciwdepresyjne pojawia się po 2-4 tygodniach. Po ustąpieniu objawów, leczenie należy kontynuować przynajmniej przez 6 miesięcy, aby uzyskać utrwalenie odpowiedzi na leczenie.

Zaburzenia lęku napadowego (lęku panicznego) z agorafobią lub bez agorafobii

W pierwszym tygodniu zaleca się początkową dawkę 5 mg, a następnie zwiększenie dawki do 10 mg na dobę. Dawkę można następnie zwiększyć do dawki maksymalnej 20 mg na dobę, zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta.

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

Fobia społeczna

Zwykle stosuje się dawkę 10 mg raz na dobę. Zwykle złagodzenie objawów uzyskuje się po 2-4 tygodniach leczenia. Następnie, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zmniejszyć do 5 mg na dobę lub zwiększyć do 20 mg na dobę.

Fobia społeczna jest chorobą o przewlekłym przebiegu, a leczenie przez 12 tygodni zaleca się w celu utrwalenia odpowiedzi na leczenie. Długoterminowe leczenie osób odpowiadających na leczenie badane było przez 6 miesięcy i można je rozważyć indywidualnie, w celu zapobiegania nawrotom choroby. Korzyści z prowadzonego leczenia powinny być oceniane w regularnych odstępach czasu.

Fobia społeczna stanowi dobrze zdefiniowaną jednostkę chorobową i nie należy jej mylić z nadmierną nieśmiałością. Leczenie farmakologiczne jest wskazane wyłącznie wtedy, gdy choroba znacząco zaburza aktywność zawodową i społeczną.

Nie przeprowadzono oceny pozycji leczenia farmakologicznego w odniesieniu do terapii poznawczo-behawioralnej. Farmakoterapia jest częścią ogólnej strategii terapeutycznej.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne

Początkowa dawka wynosi 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 20 mg na dobę.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne to choroba przewlekła, pacjenci powinni być leczeni przez okres wystarczająco długi, aby przekonać się, że objawy ich choroby ustąpiły.

Korzyści terapeutyczne i dawkę należy oceniać w regularnych odstępach czasu (patrz także punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 roku życia)

Początkowa dawka wynosi 5 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę. (patrz punkt 5.2).

Nie badano skuteczności produktu leczniczego Mozarin w fobii społecznej u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (<18 lat)

Produktu Mozarin nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest wymagana modyfikacja dawkowania. Należy zachować ostrożność u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CL_{CR} poniżej 30 ml/min.) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby zaleca się stosowanie początkowej dawki 5 mg na dobę przez pierwsze dwa tygodnie. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaleca się ostrożność i wyjątkową staranność podczas dostosowywania dawkowania (patrz punkt 5.2).

Osoby wolno metabolizujące leki z udziałem izoenzymu CYP2C19

Pacjentom, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem izoenzymu CYP2C19, zaleca się początkową dawkę 5 mg na dobę, przez pierwsze dwa tygodnie leczenia.

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

Objawy z odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia

Należy unikać nagłego zakończenia terapii. Kończąc leczenie należy stopniowo zmniejszać dawkę produktu Mozarin przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni, aby ograniczyć ryzyko objawów z odstawienia (patrz punkt 4.4 i 4.8). Jeśli zmniejszenie dawki lub odstawienie leku powoduje wystąpienie nietolerowanych przez pacjenta objawów, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować wolniejsze zmniejszanie dawki leku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu (patrz punkt 6.1).

Przeciwwskazane jest jednoczesne leczenie nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (inhibitory MAO) z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego przebiegającego z pobudzeniem, drżeniami, hipertermią itd. (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie escytalopramu z odwracalnymi inhibitorami MAO-A (np. moklobemidem) lub odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO – linezolidem z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

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

Przeciwwskazane jest leczenie skojarzone escytalopramem z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Poniższe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą grupy leków określanych jako selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang.SSRI - Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Produktu Mozarin nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W prowadzonych badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi obserwowano częściej zachowania samobójcze (próby i myśli samobójcze) i wrogość (głównie agresja, zachowania buntownicze i gniew) niż w grupie otrzymującej placebo. Jeśli taka jest potrzeba kliniczna i zostanie podjęta decyzja o leczeniu pacjenta należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, brak jest długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, wpływu na wzrost, dojrzewanie oraz rozwój poznawczy i zachowanie.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z zaburzeniami lęku panicznego na początku leczenia lekami przeciwdepresyjnymi objawy lękowe mogą się nasilić. Ta paradoksalna reakcja ustępuje zwykle w ciągu 2 tygodni nieprzerwanego leczenia. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa nasilenia objawów lękowych zaleca się stosowanie małej dawki początkowej (patrz punkt 4.2).

Drgawki

Należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego, jeśli u pacjenta po raz pierwszy wystąpią drgawki lub jeśli zwiększy się częstość występowania drgawek (u pacjentów z wcześniej rozpoznaną padaczką w wywiadzie). Należy unikać stosowania SSRI u pacjentów z niekontrolowaną padaczką, a pacjentów z kontrolowaną padaczką należy uważnie obserwować.

Mania

Leki grupy SSRI należy stosować ostrożnie u pacjentów z manią i (lub) hipomanią w wywiadzie. Podawanie leków z grupy SSRI należy przerwać u każdego chorego wchodzącego w fazę maniakalną.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie lekami z grupy SSRI może zaburzać kontrolę glikemii (hipoglikemia lub hiperglikemia). Konieczna może być zmiana dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

Samobójstwo i (lub) myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Z depresją wiąże się zwiększone ryzyko występowania myśli samobójczych, samouszkodzenia lub samobójstw (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się aż do osiągnięcia istotnej poprawy. Ponieważ poprawa może nie wystąpić w pierwszych tygodniach leczenia lub nawet dłużej, pacjent powinien być uważnie obserwowany aż do momentu jej uzyskania. Z ogólnego doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko samobójstwa jest zwiększone we wczesnym okresie uzyskiwania poprawy.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest escytalopram, mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zdarzeń związanych z samobójstwem. Poza tym, zaburzenia te mogą współistnieć z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Dlatego podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zachować takie same środki ostrożności, jak w przypadku pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Wysokie ryzyko występowania prób samobójczych dotyczy pacjentów, u których występują zdarzeniami związane z samobójstwem w wywiadzie lub u których przed wprowadzeniem leczenia istniały duże skłonności samobójcze. Pacjenci ci wymagają uważnej obserwacji podczas terapii. Metaanalizy kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów, w wieku poniżej 25 lat z zaburzeniami psychicznymi, wykazały zwiększone ryzyko zachowań samobójczych w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Leczeniu powinna towarzyszyć ścisła obserwacja pacjentów, w szczególności pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka, zwłaszcza we wczesnym okresie leczenia i po zmianach dawki.

Należy uprzedzić pacjentów (i ich opiekunów) o konieczności obserwacji pacjenta pod kątem każdego pogorszenia stanu klinicznego, czy pojawienia się myśli i zachowań samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu i natychmiastowego zwrócenia się o poradę do lekarza, gdy tylko wystąpią te objawy.

Akatzja i (lub) niepokój psychoruchowy

Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI (ang. SNRI – Serotonin-Norepinephrine Re-uptake Inhibitors) wiąże się z możliwością rozwoju akatzji charakteryzującej się subiektywnym nieprzyjemnym odczuciem niepokoju ruchowego, któremu często towarzyszy niemożność stania lub siedzenia w bezruchu. Wystąpienie tych objawów jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia. W przypadku pacjentów, u których te objawy wystąpią, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Hiponatremia

Rzadko informowano o hiponatremii, prawdopodobnie spowodowanej przez zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH) podczas leczenia lekami z grupy SSRI. Najczęściej objaw ten ustępuje po zakończeniu leczenia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grup ryzyka takich jak osoby w podeszłym wieku, z marskością wątroby lub u pacjentów równocześnie leczonych lekami, o których wiadomo, że powodują hiponatremię.

Krwawienie

U pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI opisywano nieprawidłowe krwawienia w obrębie skóry pod postacią wybroczyn lub plamicy. Z tego względu leki z grupy SSRI należy stosować ostrożnie, szczególnie u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe, leki wpływające na czynność płytek (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne i pochodne fenotiazyny, większość trójpierście-

niowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, tyklopidyna i dipirydamol) oraz u chorych z rozpoznaną wcześniej skłonnością do krwawień.

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

Leczenie elektrowstrząsami

Doświadczenie kliniczne w jednoczesnym stosowaniu leków z grupy SSRI i elektrowstrząsów jest ograniczone, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności.

Zespół serotoninowy

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania escytalopramu z lekami o działaniu serotoninergicznym takimi jak sumatryptan lub inne tryptany oraz opioidy.

W rzadkich przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym. Na rozwijanie się tego zespołu wskazuje jednoczesne wystąpienie takich objawów, jak zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. drżenie, drgawki kloniczne mięśni), niestabilność autonomiczną (np. hipertermia), objawy dotyczące układu pokarmowego. W razie rozpoznania takiego zespołu objawów należy natychmiast przerwać podawanie SSRI i leków serotoninergicznych oraz zastosować leczenie objawowe.

Ziele dziurawca

Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI i produktów zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może powodować zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Objawy z odstawienia występujące podczas kończenia leczenia

Po zakończeniu leczenia często występują objawy z odstawienia, szczególnie jeśli leczenie przerwano nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych objawy te obserwowano u 25% pacjentów leczonych escytalopramem i 15% przyjmujących placebo.

Ryzyko objawów z odstawienia zależy od kilku czynników, w tym czasu trwania leczenia i dawki oraz szybkości zmniejszania dawki produktu. Najczęściej zgłaszane reakcje z odstawienia to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te są łagodne lub umiarkowane, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie.

Objawy zwykle występują w pierwszych dniach po zakończeniu leczenia, choć istnieją bardzo rzadkie doniesienia o ich występowaniu także u pacjentów, którzy przypadkowo opuścili dawkę produktu. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Z tego względu kończąc leczenie escytalopramem zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od reakcji pacjenta (patrz "Objawy z odstawienia pojawiające się po zakończeniu leczenia" punkt 4.2).

Choroba niedokrwienna serca

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

Wydłużenie odstępu QT

Stwierdzono, że escytalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowych, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes*, głównie u pacjentów płci żeńskiej, u osób z hipokaliemią oraz u pacjentów z istniejącym już wcześniej wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z istotną bradykardią lub u pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca lub po przebytym niedawno zawale mięśnia sercowego.

Zaburzenia elektrolitowe takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia zwiększają ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu i powinny być skorygowane przed rozpoczęciem leczenia escitalopramem.

W przypadku leczenia pacjentów ze stabilną chorobą serca przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć przegląd wyników badań EKG.

W razie wystąpienia objawów zaburzeń rytmu serca podczas stosowania escitalopramu, należy zaprzestać podawania leku i powinno wykonać się badanie EKG.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Leki z grupy SSRI, włącznie z escitalopramem, mogą wpływać na wielkość źrenicy oka, powodując jej rozszerzenie. To działanie rozszerzające źrenicę może powodować zwężenie kąta oka i prowadzić do zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskry z zamkniętym kątem przesączania, szczególnie u predysponowanych pacjentów.

Escitalopram należy stosować z ostrożnością u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

Zaburzenia czynności seksualnych

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

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Przeciwwskazane leczenie skojarzone:

Nieodwracalne nieselektywne inhibitory MAO

Opisywano ciężkie reakcje u pacjentów otrzymujących produkty z grupy SSRI w skojarzeniu z nieselektywnymi nieodwracalnymi inhibitorami MAO (IMAO) oraz u pacjentów, którzy ostatnio zakończyli leczenie lekami z grupy SSRI i rozpoczęli leczenie takim inhibitorem MAO (patrz punkt 4.3). U niektórych pacjentów wystąpił zespół serotoninowy (patrz punkt 4.8).

Przeciwwskazane jest stosowanie escitalopramu w skojarzeniu z nieselektywnymi nieodwracalnymi inhibitorami MAO. Można rozpocząć leczenie escitalopramem po 14 dniach od zakończenia stosowania nieodwracalnego inhibitora MAO. Należy zachować co najmniej 7 dniową przerwę od zakończenia przyjmowania produktu Mozarin do momentu rozpoczęcia leczenia nieselektywnym nieodwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO).

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego jednoczesne stosowanie escitalopramu i inhibitora MAO-A, tj. moklobemid jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, leczenie należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki i wprowadzić ścisły nadzór kliniczny.

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO i nie należy go podawać pacjentom leczonym escytalopramem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy stosować najmniejsze zalecane dawki i wprowadzić ścisły nadzór kliniczny (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny, selektywny inhibitor MAO-B (selegilina)

Stosowanie w skojarzeniu z selegiliną (nieodwracalnym inhibitorem MAO-B) wymaga ostrożności z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego. Selegilina w dawce do 10 mg na dobę była stosowana bezpiecznie w skojarzeniu z mieszaniną racemiczną cytalopramu.

Wydłużenie odstępu QT

Nie przeprowadzono badań określających zależności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne między escytalopramem i innymi lekami wydłużającymi odstęp QT. Nie można wykluczyć addytywnego efektu jednoczesnego stosowania escytalopramu i tych leków. Przeciwwskazane jest zatem leczenie skojarzone escytalopramem z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT, obejmującymi leki przeciwaritmiczne klasy Ia i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna IV, pentamidyna, leki przeciw malarii – szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna).

Leczenie skojarzone wymagające zachowania ostrożności:

Produkty lecznicze o działaniu serotoninerгіcznym

Mozarın należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi o działaniu serotoninerгіcznym np. opioidami (takimi jak buprenorfiną i tramadol), sumatryptanem i innymi tryptanami, gdyż może to prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze powodujące obniżenie progu drgawkowego

Produkty lecznicze z grup SSRI mogą obniżyć próg drgawkowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, które mogą obniżać próg drgawkowy (np. leki przeciwdepresyjne [trójpierścieniowe, leki z grupy SSRI], neuroleptyki (pochodne fenotiazyny, pochodne tioksantenu i pochodne butyrofenonu), meflochinę, bupropion i tramadol).

Lit, tryptofan

Istnieją doniesienia o nasileniu działania podczas stosowania produktów z grupy SSRI jednocześnie z litem lub tryptofanem, dlatego w przypadku skojarzonego leczenia produktami z grupy SSRI oraz wymienionymi lekami należy zachować ostrożność.

Ziele dziurawca

Jednoczesne stosowanie SSRI z produktami roślinnymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może powodować zwiększenie częstości działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Krwawienie

Skojarzenie escytalopramu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może zmieniać ich działanie. W przypadku rozpoczęcia lub zakończenia leczenia escytalopramem u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe należy uważnie monitorować parametry krzepnięcia (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może nasilać tendencję do krwawień (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Nie należy spodziewać się by escytalopram wchodził w reakcje farmakodynamiczne lub farmakokinetyczne z alkoholem. Jednak, podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych, spożywanie alkoholu podczas leczenia escytalopramem nie jest zalecane.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę escytalopramu

Metabolizm escytalopramu zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. CYP3A4 i CYP2D6, mogą także, chociaż w mniejszym stopniu, brać udział w metabolizowaniu escytalopramu. Wydaje się, że metabolizm głównego metabolitu S-DCT (demetylowanego escytalopramu) jest częściowo katalizowany przez CYP2D6.

Jednoczesne stosowanie escytalopramu i omeprazolu w dawce 30 mg raz na dobę (inhibitor CYP2C19) wywołuje umiarkowane (około 50%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu.

Jednoczesne stosowanie escytalopramu i cymetydyny w dawce 400 mg dwa razy na dobę (umiarkowanie silny inhibitor enzymów) spowodowało umiarkowane (około 70%) zwiększenie stężenia escytalopramu w surowicy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania escytalopramu w skojarzeniu z cymetydyną. Może być konieczne dostosowanie dawkowania.

Należy w związku z tym zachować ostrożność w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazol, ezomeprazol, flukonazol, fluwoksaminą, lanzoprazol, tyklopidyna) oraz z cymetydyną. Może być konieczne zmniejszenie dawki escytalopramu na podstawie obserwacji działań niepożądanych podczas jednoczesnego leczenia.

Wpływ escytalopramu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Escytalopram jest inhibitorem enzymu CYP2D6. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez ten enzym i charakteryzujących się małym wskaźnikiem terapeutycznym (np. flekainid, propafenon i metoprolol [stosowane w niewydolności serca] a także niektórych leków działających na OUN (np. leki przeciwdepresyjne, takie jak: dezypramina, klomipramina i nortyptylina) oraz leków przeciwpsychotycznych (takich jak: rysperydon, tiorydazyna i haloperydol). Może być konieczne dostosowanie dawkowania.

Jednoczesne stosowanie escytalopramu z dezypraminą lub metoproleolem powoduje w obydwu przypadkach dwukrotne zwiększenie w surowicy stężenia tych dwóch substratów CYP2D6.

Badania *in vitro* wykazały, że escytalopram może wykazywać słabe działanie hamujące aktywność CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności stosując escytalopram jednocześnie z produktami metabolizowanymi przez CYP2C19.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania escytalopramu w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję u szczurów (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Mozarin nie należy stosować w okresie ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Noworodka należy obserwować, jeśli kobieta kontynuowała stosowanie Mozarinu w późniejszym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. Należy unikać nagłego odstawienia leku w okresie ciąży.

Stosowanie przez matkę leku z grupy SSRI/SNRI w późniejszym okresie ciąży może wywołać następujące objawy u noworodka: zaburzenia oddechowe, sinica, bezdech, drgawki, wahania ciepłoty ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone lub zmniejszone napięcie mięśniowe, hi-

perrefleksja, drżenie, drżączka, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą wynikać zarówno z działania serotoninerгіcznego jak i z odstawienia. W większości przypadków występują bezpośrednio lub wkrótce (<24 godzin) po urodzeniu.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie leków z grupy SSRI w ciąży, w szczególności w zaawansowanej ciąży, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (PPHN). Obserwowane ryzyko wynosiło w przybliżeniu 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej zaobserwowano od 1 do 2 przypadków przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (PPHN) na 1000 ciąż.

Dane obserwacyjne wskazują na zwiększone ryzyko (mniej niż 2-krotnie) krwotoku poporodowego po ekspozycji na SSRI / SNRI w ciągu miesiąca poprzedzającego poród (patrz punkty 4.4, 4.8).

Laktacja

Przypuszcza się, że escytopram jest wydzielany do mleka kobiet karmiących piersią. Z tego powodu w czasie leczenia nie zaleca się karmienia piersią.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że cytopram 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

Chociaż escytopram nie wpływa na sprawność intelektualną i zdolności psychomotoryczne, jednak jak każdy lek psychoaktywny może zaburzać zdolność oceny sytuacji i sprawność.

Należy uprzedzić pacjentów o możliwym ryzyku wpływu leku na ich zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują najczęściej w pierwszym lub drugim tygodniu leczenia. Ich nasilenie i częstość występowania zmniejszają się wraz z kontynuacją leczenia.

Tabelaryczny spis działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono znane reakcje niepożądane na leki z grupy SSRI i dotyczące także escytopramu, opisywane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu produktu do obrotu, przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania.

Dane o częstości występowania pochodzą z badań klinicznych, nie skorygowano ich względem placebo. Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) lub nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznaną
Klasyfikacja układów i narządów					
Zaburzenia krwi i układu					Trombocytopenia

chłonnego					
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne	
Zaburzenia endokrynologiczne					Nieprawidłowe wydzielanie ADH
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała		Hiponatremia, anoreksja ¹
Zaburzenia psychiczne		Lęk, niepokój, nietypowe sny. Kobiety i mężczyźni: zmniejszony popęd płciowy. Kobiety: brak orgazmu	Zgrzytanie zębami, pobudzenie, nerwowość, napady leku panicznego, splątanie	Agresja, depersonalizacja, omamy	Mania, myśli samobójcze i zachowania samobójcze ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bezsenna, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie	Zaburzenia smaku, snu, omdlenia	Zespół serotoninowy	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki, ataksja/niepokój psychoruchowy ¹
Zaburzenia oka			Rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne		
Zaburzenia serca			Tachykardia	Bradykardia	Wydłużenie odcinka QT w zapisie EKG Arytmia komorowa w tym zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe					Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie zatok, ziewanie	Krwawienie z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Biegunka, zaparcia, wymioty, suchość w ustach	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym z odbytnicy)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zapalenie wątroby, zmiany w parametrach czynności wątroby
Zaburzenia skóry i		Nadmierne	Pokrzywka,		Siniaki, obrzęk

tkanki podskórnej		pocenie	łysienie, wysypka, świąd		naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów, bóle mięśniowe			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Mężczyźni: Zaburzenia wytrysku, impotencja	Kobiety: krwotok maciczny (<i>metrorrhagia</i>) lub miesięczkowy (<i>menorrhagia</i>)		Mlekotok Mężczyźni: priapizm Kobiety: krwotok poporodowy ³
Zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania		Zmęczenie, gorączka	Obrzęk		

¹ Zdarzenia te były zgłaszane dla leków z grupy terapeutycznej SSRI.

² Przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych zgłaszane były podczas terapii escytalopramem lub krótko po odstawieniu produktu (patrz również punkt 4.4)

³ To zdarzenie zostało zgłoszone w grupie terapeutycznej leków z grupy SSRI / SNRI (patrz punkty 4.4, 4.6).

Wydłużenie odstępu QT

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowych, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes*, głównie u pacjentów płci żeńskiej, u osób z hipokaliemią oraz u pacjentów z istniejącym już wcześniej wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Działania klasy leków

Badania epidemiologiczne prowadzone głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących leki z grup SSRI i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD). Mechanizm powodujący takie ryzyko nie został wyjaśniony.

Objawy z odstawienia obserwowane podczas kończenia leczenia

Przerwanie stosowania leków z grupy SSRI/SNRI (szczególnie nagle) często prowadzi do objawów z odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są: zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia. Zwykle objawy te są łagodne lub umiarkowane i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się dłużej. Dlatego też, jeśli leczenie escytalopramem nie jest już konieczne, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki aż do odstawienia produktu (patrz punkt 4.2 oraz 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, Wy-

robów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dane kliniczne dotyczące przedawkowania escytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków. U większości pacjentów nie obserwowano żadnych objawów lub były one łagodne. Rzadko opisywano zgony związane z przedawkowaniem samego escytalopramu. W większości przypadków dochodziło do przedawkowania przyjętych jednocześnie leków. Przyjęte dawki od 400 do 800 mg samego escytalopramu nie powodowały żadnych ciężkich objawów.

Objawy

Objawy opisywane w związku z przedawkowaniem escytalopramu dotyczą głównie ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy, drżenia, pobudzenia poprzez rzadkie przypadki zespołu serotoninowego, drgawki do śpiączki), układu pokarmowego (nudności i (lub) wymioty) i układu sercowo-naczyniowego (obniżenie ciśnienia tętniczego, tachykardia, wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu) oraz zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia).

Leczenie

Nie ma swoistej odtrutki. Konieczne jest udrożnienie dróg oddechowych i utrzymanie ich drożności, zapewnienie dostatecznej podaży tlenu i prawidłowej czynności układu oddechowego. Należy rozważyć zastosowanie płukania żołądka i podanie węgla aktywnego. Płukanie żołądka należy wykonać możliwie jak najszybciej po przyjęciu doustnym. Zaleca się monitorowanie akcji serca i objawów czynności życiowych oraz stosowanie ogólnego leczenia objawowego podtrzymującego czynności organizmu.

Po przedawkowaniu zaleca się wykonanie badania EKG u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca / bradyarytmiami, u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki powodujące wydłużenie odstępu QT lub u pacjentów z zaburzonym metabolizmem, np. z niewydolnością wątroby.

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) charakteryzującym się dużym powinowactwem do pierwotnego miejsca wiązania. Wiąże się także z allosterycznym miejscem na transporterze serotoniny z 1000 razy mniejszym powinowactwem.

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

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

Rezultat działania farmakodynamicznego

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo, w którym oceniano EKG u osób zdrowych, zmiana QTc (korekta Fridericii) w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła 4.3 ms (90% CI: 2,2; 6,4) w grupie otrzymującej dawkę 10 mg/dzień oraz 10.7 ms (90% CI: 8,6; 12,8) w przypadku dawki supratherapeutycznej 30 mg/dzień (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

Skuteczność kliniczna

Duże epizody depresji

Skuteczność escytalopramu w krótkotrwałym leczeniu dużych epizodów depresji wykazano w 3 z 4 krótkoterminowych (8 tygodni) badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo. W długoterminowym badaniu dotyczącym profilaktyki nawrotów, 274 pacjentów, którzy zareagowali na escytalopram w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę, w początkowej 8-tygodniowej fazie otwartej, zostało losowo przydzielonych do kontynuacji leczenia escytalopramem w tej samej dawce lub placebo, przez okres do 36 tygodni. W tym badaniu u pacjentów kontynuujących leczenie escytalopramem obserwowano znamienne dłuższy czas do nawrotu choroby w przeciągu dalszych 36 tygodni w porównaniu do czasu u pacjentów otrzymujących placebo.

Fobia społeczna

Wykazano skuteczność escytalopramu zarówno w trzech badaniach krótkoterminowych (12 tygodni), jak i u osób odpowiadających na leczenie w 6-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom fobii społecznej. W trwającym 24 tygodnie badaniu nad ustaleniem dawki, wykazano skuteczność escytalopramu w dawkach 5, 10 i 20 mg.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, pacjenci otrzymujący escytalopram w dawce 20 mg na dobę wyodrębnili się po 12 tygodniach pod względem całkowitej punktacji w skali Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo. Po 24 tygodniach, pacjenci otrzymujący escytalopram zarówno w dawce 10 mg na dobę, jak i 20 mg na dobę wykazywali przewagę nad pacjentami otrzymującymi placebo.

Skuteczność escytalopramu w dawce 10 i 20 mg na dobę w zapobieganiu nawrotom wykazano u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w trwającej 16 tygodni fazie otwartej i byli poddawani leczeniu w trwającej 24 tygodnie randomizowanej, kontrolowanej placebo fazie próby podwójnie ślepej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie jest prawie całkowite i nie zależy od obecności pokarmu. (Średni czas osiągnięcia stężenia maksymalnego w surowicy (średni T_{maks}) wynosi 4 godziny po wielokrotnym podaniu dawek). Należy się spodziewać, że podobnie jak w przypadku mieszaniny racemicznej cytalopramu bezwzględna biodostępność escytalopramu wynosi około 80%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji ($V_{d,\beta}/F$) po podaniu doustnym wynosi około 12 do 26 l/kg mc. Wiązanie z białkami osocza escytalopramu i jego głównych metabolitów wynosi poniżej 80%.

Metabolizm

Escytalopram jest metabolizowany w wątrobie do metabolitów demetylowanego i didemetylowanego. Oba metabolity są farmakologicznie czynne. Alternatywnie może dojść do utlenienia azotu i wytworzenia metabolitu w postaci N-tlenku. Zarówno substancja macierzysta, jak i metabolity są częściowo wydalane w postaci glukuronidów. Po wielokrotnym podaniu dawek średnie stężenie metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynosi odpowiednio 28-31% i <5% stężenia escytalopramu. Biotransformacja escytalopramu do demetylowanego metabolitu jest katalizowana głównie przez CYP2C19. Możliwy jest także pewien udział enzymów CYP3A4 i CYP2D6.

Wydalanie

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) po wielokrotnym podaniu dawek wynosi około 30 godzin. Klirens osoczowy po podaniu doustnym (Cl_{oral}) wynosi około 0,6 l/min. Główne metabolity mają znamienne dłuższy okres półtrwania. Uważa się, że wydalanie escytalopramu i jego głównych metabolitów zachodzi zarówno drogą wątrobową (metaboliczną), jak i nerkową. Większość dawki leku usuwana jest w postaci metabolitów z moczem.

Liniowość

Farmakokinetyka produktu ma charakter liniowy. Stan stacjonarny w osoczu osiągnięty jest po około tygodniu. Przy podawaniu dawki 10 mg na dobę średnie stężenie w stanie stacjonarnym wynosi 50 nmol/l (zakres od 20 do 125 nmol/l).

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Wydaje się, że escytalopram jest wolniej wydalany u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z osobami młodszymi. Ekspozycja (AUC) jest u nich o około 50% większa niż u młodych, zdrowych ochotników (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (A i B w skali Childa-Pugha) okres półtrwania escytalopramu był około dwa razy dłuższy, a ekspozycja o około 60% większa niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (CL_{CR} 10-53 ml/min.) stwierdzono dłuższy okres półtrwania i niewielkie zwiększenie ekspozycji na mieszaninę racemiczną cytalopramu. Nie badano stężeń metabolitów w osoczu, ale mogą one także się zwiększyć (patrz punkt 4.2).

Polimorfizm

Zaobserwowano, że u osób wolno metabolizujących leki przy udziale izoenzymu CYP2C19, stężenie escytalopramu w osoczu jest dwukrotnie większe niż u osób szybko metabolizujących. Nie stwierdzono znaczącej zmiany ekspozycji u osób wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6 (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ponieważ badania toksykologiczno-kinetyczne i toksykologiczne u szczurów dotyczące escytalopramu i cytalopramu wykazały podobny profil, nie przeprowadzono pełnego zestawu konwencjonalnych badań przedklinicznych z escytalopramem. Jednakże, wszystkie informacje dotyczące cytalopramu można odnieść do escytalopramu.

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach escytalopram i cytalopram, podawane przez kilka tygodni w dawce wywołującej ogólne działanie toksyczne, wykazywały szkodliwe działanie na serce, w tym zastoinową niewydolność serca. Działanie toksyczne na serce wydaje się raczej mieć związek z maksymalnym stężeniem produktu w osoczu niż z ogólną ekspozycją na lek (AUC). Maksymalne stężenie w osoczu, które nie powodowało działania toksycznego, było 8 razy większe od stężeń osiąganych u pacjentów podczas stosowania klinicznego, chociaż AUC escytalopramu było tylko 3-4-krotnie większe niż ekspozycja obserwowana podczas stosowania klinicznego. W przypadku cytalopramu wartości AUC dla S-enancjomeru były 6 do 7 razy wyższe niż stwierdzane podczas stosowania klinicznego. Wyniki te są prawdopodobnie związane z silnym wpływem na aminy biogenne, tzn. wtórne do pierwotnego działania farmakologicznego, powodując efekt hemodynamiczny (zmniejszenie przepływu w naczyniach wieńcowych) i niedokrwienie. Jednak dokładny mechanizm szkodliwego działania na serce u szczurów nie jest jasny. Doświadczenia kliniczne z cytalopramem i doświadczenia z badań klinicznych z escytalopramem wskazują, że opisywane wyniki nie wykazują korelacji z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego.

Długotrwałe stosowanie escytalopramu i cytalopramu u szczurów powodowało zwiększenie stężenia fosfolipidów w niektórych tkankach, np. płucach, najądrzach i wątrobie. Zmiany w najądrzach i płucach występowały podczas ekspozycji na lek podobnej jak u ludzi. Po zakończeniu leczenia efekt ten ustępował. Kumulację fosfolipidów (fosfolipidoza) obserwowano u zwierząt w przypadku stosowania wielu kationowych leków amfifilowych. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma jakieś znaczenie u człowieka.

W badaniach toksycznego wpływu na rozwój u szczurów obserwowano działanie embriotoksyczne (zmniejszenie masy ciała płodu oraz przemijające opóźnienie kostnienia) dla ekspozycji wyrażonej wartością AUC większej od ekspozycji osiągniętej podczas klinicznego stosowania produktu. Nie odnotowano zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych. Badania w okresie przed- i pourodzeniowym wykazały zmniejszoną przeżywalność w okresie laktacji dla ekspozycji wyrażonej wartością AUC większej od osiągniętej podczas klinicznego stosowania produktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna
kroskarmeloza sodowa
krzemionka koloidalna bezwodna
magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Opadry White Y-1-7000:
hypromeloza 6 cP
tytanu dwutlenek (E 171)
makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

tabletki powlekane

Blistry OPA/Aluminium /PVC/Aluminium pakowane w tekturowe pudełka zawierające 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 200 , 500 tabletek powlekanych

Blistry OPA/Aluminium /PVC/Aluminium z pojedynczymi dawkami pakowane w tekturowe pudełka zawierające 30 szt. x 1 tabletkę powlekaną, 49 szt. x 1 tabletkę powlekaną, 100szt. x 1 tabletkę powlekaną.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

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

15989
15990
15991

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

29.09.2009/ 19.03.2015

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

02.02.2021