

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Escitactil, 5 mg:

Każda tabletkę zawiera 5 mg escytalopramu (*Escitalopramum*), w postaci 6,3875 mg escytalopramu szczawianu.

Escitactil, 10 mg:

Każda tabletkę zawiera 10 mg escytalopramu (*Escitalopramum*), w postaci 12,775 mg escytalopramu szczawianu.

Escitactil, 15 mg:

Każda tabletkę zawiera 15 mg escytalopramu (*Escitalopramum*), w postaci 19,1625 mg escytalopramu szczawianu.

Escitactil, 20 mg:

Każda tabletkę zawiera 20 mg escytalopramu (*Escitalopramum*), w postaci 25,55 mg escytalopramu szczawianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę 5 mg zawiera 58,935 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletkę 10 mg zawiera 117,87 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletkę 15 mg zawiera 176,805 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletkę 20 mg zawiera 235,74 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

Escitactil, 5 mg: białe do białawych, okrągłe, płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami, o średnicy 7 mm i grawerem „5” po jednej stronie.

Escitactil, 10 mg: białe do białawych, okrągłe, płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami, o średnicy 9 mm i grawerem „10” po jednej stronie.

Escitactil, 15 mg: białe do białawych, okrągłe, płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami, o średnicy 11 mm i grawerem „15” po jednej stronie.

Escitactil, 20 mg: białe do białawych, okrągłe, płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami, o średnicy 12 mm i grawerem „20” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów ciężkiej depresji.

Leczenie zaburzenia lękowego z napadami lęku panicznego z agorafobią lub bez agorafobii.

Leczenie lęku społecznego (fobii społecznej).

Leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego.

Leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych większych niż 20 mg.

Sposób podawania

Escitactil podaje się w pojedynczej dawce dobowej i może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Tabletkę należy położyć na języku, gdzie się szybko rozpada i może być połknięta bez wody. Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej jest delikatna i należy obchodzić się z nią ostrożnie.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej Escitactil jest biorównoważna do tabletek powlekanych zawierających escytalopram, z podobną szybkością i stopniem wchłaniania. Ma taką samą dawkę i częstość podawania jak tabletki powlekane zawierające escytalopram. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Escitactil mogą być stosowane jako alternatywa dla tabletek powlekanych zawierających escytalopram.

Dawkowanie

Epizody ciężkiej depresji

Zwykle stosuje się dawkę 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 upływie 2 do 4 tygodni leczenia. W celu uzyskania trwałej poprawy należy kontynuować podawanie leku przez co najmniej 6 miesięcy po ustąpieniu objawów.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii

W pierwszym tygodniu zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 5 mg na dobę, a następnie zwiększenie dawki do 10 mg na dobę. Dawkę dobową można następnie zwiększyć maksymalnie do 20 mg, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

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

Fobia społeczna

Zwykle stosowana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Złagodzenie objawów następuje zazwyczaj po 2 – 4 tygodniach leczenia. Następnie, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie, dawka dobową może zostać zmniejszona do 5 mg lub zwiększona maksymalnie do 20 mg.

Fobia społeczna jest chorobą o przebiegu przewlekłym i w celu utrwalenia reakcji na leczenie zaleca się kontynuowanie terapii przez 12 tygodni. Długoterminowa terapia osób reagujących na leczenie była analizowana przez 6 miesięcy i w indywidualnych przypadkach można rozważyć jej zastosowanie w celu zapobiegania nawrotom choroby; korzyści prowadzonego leczenia powinny być oceniane w regularnych odstępach czasu.

Fobia społeczna jest ściśle zdefiniowanym rozpoznaniem określonego zaburzenia i nie należy jej mylić z nadmierną nieśmiałością. Farmakoterapia wskazana jest wyłącznie wtedy, kiedy zaburzenie to w sposób istotny utrudnia aktywność zawodową i kontakty społeczne.

Nie przeprowadzono oceny pozycji prezentowanego leczenia w porównaniu do terapii poznawczo-behawioralnej. Farmakoterapia stanowi element kompleksowego postępowania terapeutycznego.

Uogólnione zaburzenie lękowe

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

Długoterminowa terapia osób reagujących na leczenie była badana przez co najmniej 6 miesięcy w grupie pacjentów przyjmujących 20 mg na dobę. Korzyści prowadzonego leczenia i wielkość dawki powinny być oceniane w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

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

Ponieważ zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne jest chorobą przewlekłą, pacjenci powinni być leczeni przez odpowiednio długi czas, aby istniała pewność, że objawy u nich ustąpiły.

Korzyści prowadzonego leczenia i wielkość dawki powinny być oceniane w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 roku życia)

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

Nie badano skuteczności escitalopramu w leczeniu fobii społecznej u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Escitactil nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

Modyfikacja dawkowania nie jest konieczna u pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny CL_{CR} mniejszy niż 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby zalecana się stosowanie w pierwszych dwóch tygodniach leczenia dawki początkowej wynoszącej 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 ostrożności i wyjątkowo uważne dostosowywanie dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci wolno metabolizujący leki przy udziale izoenzymu CYP2C19

U pacjentów, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki przy udziale izoenzymu CYP2C19, zalecana dawka początkowa podczas pierwszych 2 tygodni leczenia wynosi 5 mg na dobę.

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

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Należy unikać nagłego odstawiania produktu leczniczego. Kończąc leczenie escitalopramem, dawkę należy zmniejszać stopniowo przez okres co najmniej 1-2 tygodni, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkt 4.4 oraz 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia wystąpią nietolerowane przez pacjenta objawy, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w wolniejszym tempie.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne leczenie nieselektywnymi nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego z pobudzeniem, drżeniem, hipertermią itp. (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie escitalopramu z *odwracalnymi* inhibitorami MAO-A (np. moklobemidem) lub *nieselektywnym, odwracalnym* inhibitorem MAO – linezolidem jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

Escitalopram jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznanym wydłużeniem odstępu QT lub wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.

Escitalopram jest przeciwwskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi mogącymi wydłużać odstępn QT (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wymienione poniżej specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione poniżej odnoszą się do całej grupy terapeutycznej selektywnych inhibitorów wychwytn zwrotnego serotonininy (ang. SSRI- Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu Escitactil w leczeniu 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, zostanie jednak podjęta decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany, czy nie wystąpią u niego zachowania samobójcze. Ponadto brak jest długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży odnośnie wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Lęk paradoksalny

Niektórzy pacjenci z zaburzeniem lękowym mogą odczuwać nasilone objawy lękowe w początkowym okresie przyjmowania leków przeciwdepresyjnych. Ta paradoksalna reakcja ustępuje zwykle w ciągu dwóch tygodni nieprzerwanego leczenia. Zaleca się małą dawkę początkową w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa paradoksalnego działania wywołującego stany lękowe (patrz punkt 4.2).

Napady drgawek

Escitalopram należy odstawić, jeśli u pacjenta wystąpi pierwszy w życiu napad drgawek oraz, gdy u pacjenta z rozpoznaną już padaczką zwiększy się częstość napadów drgawek. Należy unikać stosowania leków z grupy SSRI u pacjentów z niestabilną padaczką, 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 pacjentów z cukrzycą stosowanie leków z grupy SSRI może wpływać na kontrolę glikemii (hipoglikemia lub hiperglikemia). Wymagać to może zmiany dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

Samobójstwo, myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowań samobójczych). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu jej wystąpienia. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może wzrastać w początkowych etapach procesu zdrowienia.

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

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki 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, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich pojawienia się, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Akatyzja (niepokój psychoruchowy)

Stosowanie produktów leczniczych z grupy SSRI/SNRI (ang. SNRI – Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors) wiązało się z rozwojem akatyzji, charakteryzującej się niepokojem ruchowym, subiektywnie odczuwanym jako nieprzyjemny lub trudny do zniesienia oraz potrzebą poruszania się, którym często towarzyszy niezdolność siedzenia lub stania bez ruchu. Wystąpienie akatyzji jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których wystąpią te objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Hiponatremia

Po podaniu leków z grupy SSRI zgłaszano rzadko przypadki hiponatremii, prawdopodobnie spowodowanej nieprawidłowym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH) i na ogół ustępującej po zaprzestaniu podawania produktu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grup ryzyka, tzn. osób w podeszłym wieku, pacjentów z marskością wątroby, lub jednocześnie leczonych środkami, które mogą powodować hiponatremię.

Krwotok

Zgłaszano przypadki krwawień w obrębie skóry (takich jak wybroczyny i plamica) u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących leki z tej grupy, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, leków wpływających na czynność płytek krwi (np. atypowych leków przeciwpsychotycznych i pochodnych fenotiazyny, większości trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwasu acetylosalicylowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), tyklopidyny i dipyridamolu), a także u pacjentów z rozpoznaną skazą krwotoczną.

Leczenie elektrowstrząsami

Doświadczenie kliniczne dotyczące równoczesnego stosowania leków z grupy SSRI i leczenia elektrowstrząsami jest ograniczone, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności.

Zespół serotoninowy

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

W rzadko występujących przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym. Na rozwój tego zespołu wskazuje jednoczesna obecność takich objawów jak: pobudzenie, drżenia mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia. W przypadku wystąpienia takiego zespołu objawów należy natychmiast przerwać stosowanie leku z grupy SSRI i leku o działaniu serotoninergicznym oraz rozpocząć leczenie objawowe.

Dziurawiec zwyczajny

Stosowanie w skojarzeniu produktów leczniczych należących do grupy SSRI i preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może powodować zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

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

Ryzyko objawów odstawiennych może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu trwania leczenia i dawki oraz szybkości zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszane reakcje to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (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, niestabilność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie, jednak u niektórych pacjentów mogą być silnie wyrażone.

Występują one zazwyczaj w ciągu pierwszych kilku dni po odstawieniu leku, choć istnieją bardzo rzadko występujące doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę leku.

Na ogół objawy te ustępują samoistnie i zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego zaleca się, by odstawiając leczenie stopniowo zmniejszać dawki escytalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz „Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia”, punkt 4.2).

Choroba niedokrwienna serca

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

Wydłużenie odstępu QT

Stwierdzono, że escytalopram powoduje wydłużenie odstępu QT zależne od przyjmowanej dawki. Po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i występowania komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes* głównie wśród kobiet, osób z hipokaliemią oraz osób z wcześniej występującym wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 oraz 5.1).

Zaleca się zachowanie ostrożności u osób z istotną bradykardią; lub u pacjentów po niedawno przeżytym ostrym zawale mięśnia sercowego oraz osób z niewyrównaną niewydolnością serca.

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

Jeśli leczeniu mają zostać poddani pacjenci ze stabilną chorobą serca, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ocenę zapisu EKG.

Jeśli podczas leczenia escitalopramem wystąpią objawy zaburzeń rytmu serca, należy przerwać leczenie i wykonać badanie EKG.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, w tym escitalopram mogą mieć wpływ na wielkość źrenicy, powodując jej rozszerzenie. To działanie może doprowadzić do zwężenia kąta przesączania w oku, powodując zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskrę z zamkniętym kątem przesączania, zwłaszcza u pacjentów predysponowanych. Dlatego escitalopram powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem lub jaskrą w wywiadzie.

Produkt zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Przeciwwskazane leczenie skojarzone

Nieodwracalne nioselektywne inhibitory MAO

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji u pacjentów przyjmujących leki SSRI w skojarzeniu z nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO) oraz u pacjentów, którzy niedługo po przerwaniu leczenia produktami z grupy SSRI rozpoczęli leczenie takim inhibitorem MAO (patrz punkt 4.3). W niektórych przypadkach u pacjentów wystąpił zespół serotoninowy (patrz punkt 4.8).

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

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego przeciwwskazane jest stosowanie escitalopramu w skojarzeniu z inhibitorem MAO-A, takim jak moklobemid (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy je rozpocząć od minimalnej zalecanej dawki, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

Odwracalny, nioselektywny inhibitor MAO (linezolid)

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

Nieodwracalny, selektywny, inhibitor MAO-B (selegilina)

Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego należy zachować ostrożność podczas stosowania escitalopramu w skojarzeniu z selegiliną (nieodwracalnym inhibitorem MAO-B). Stosowanie selegiliny w dawkach do 10 mg na dobę w skojarzeniu z racemicznym cytalopramem było bezpieczne.

Wydłużenie odstępu QT

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych dotyczących stosowania escitalopramu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT. Nie można wykluczyć addytywnego efektu łącznego stosowania escitalopramu i tych produktów leczniczych. Dlatego przeciwwskazane jest stosowanie escitalopramu w skojarzeniu z produktami

lecznictwymi wydłużającymi odstęp QT, takimi jak leki przeciwaritmiczne klasy IA i klasy III, leki przeciwpowrotkowe (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwdrobnoustrojowe (np. sparfloksacyna, moksyflokscacyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne zwłaszcza halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna).

Leczenie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności

Leki o działaniu serotoninergicznym

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

Leki obniżające próg drgawkowy

Produkty lecznicze z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami mogącymi obniżać próg drgawkowy (np. lekami przeciwdepresyjnymi (lekami trójpierścieniowymi, lekami z grupy SSRI), neuroleptykami (pochodnymi fenotiazyny, tioksantenu i butyrofenonu), meflochiną, bupropionem i tramadolem).

Lit, tryptofan

Zgłaszano nasilenie działania podczas stosowania produktów z grupy SSRI jednocześnie z litem lub tryptofanem; z tego względu należy zachować ostrożność podejmując leczenie jednocześnie produktami z grupy SSRI oraz wymienionymi lekami.

Dziurawiec zwyczajny

Stosowanie jednocześnie produktów leczniczych z grupy SSRI i preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może spowodować zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Krwotoki

Stosowanie escytalopramu jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może wpływać na ich działanie. U pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, w czasie gdy rozpoczyna się lub kończy stosowanie escytalopramu, należy prowadzić dokładną kontrolę parametrów krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może zwiększyć ryzyko krwawień (patrz punkt 4.4).

Alkohol

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

Produkty lecznicze wywołujące hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi wywołującymi hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię, ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia niebezpiecznych zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne escytalopramu

Metabolizm escytalopramu zachodzą głównie przy udziale izoenzymu CYP2C19. Izoenzymy CYP3A4 oraz CYP2D6 mogą również przyczyniać się do metabolizowania escytalopramu, choć w mniejszym stopniu. Wydaje się, że proces biotransformacji głównego metabolitu S-DCT (demetylowanego escytalopramu) jest częściowo katalizowany przez izoenzym CYP2D6.

Podawanie escytalopramu razem z omeprazolem (inhibitorem CYP2C19) w dawce 30 mg raz na dobę powodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu.

Podawanie escytalopramu z 400 mg cymetydyny (umiarkowanie silny inhibitor

enzymatyczny) dwa razy na dobę powodowało umiarkowane (o około 70%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania escytalopramu w skojarzeniu z cymetydyną. Może być konieczne dostosowanie dawki.

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

Wpływ escytalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

Escytalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania escytalopramu z lekami, które są metabolizowane głównie z udziałem tego izoenzymu i które mają wąski indeks terapeutyczny, np. z flekainidem, propafenonem i metoprololem (stosowane w niewydolności serca) lub z 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. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Jednoczesne stosowanie z dezypraminą lub metoprololem spowodowało w obydwu przypadkach dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu tych dwóch substratów izoenzymu CYP2D6.

Badania *in vitro* wykazały, że escytalopram może również wykazywać słabe działanie hamujące na izoenzym CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania leków metabolizowanych z udziałem CYP2C19.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne dane kliniczne dotyczące ekspozycji na escytalopram kobiet w ciąży są ograniczone. W badaniach nad toksycznym działaniem escytalopramu na rozrodczość, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano działanie toksyczne na zarodek i płód, ale nie zaobserwowano zwiększonej częstości wad wrodzonych (patrz punkt 5.3). Produktu Escitactil nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Noworodka należy poddać obserwacji, jeśli matka kontynuuje stosowanie produktu Escitactil w późniejszych etapach ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. Należy unikać nagłego odstawiania leku w okresie ciąży.

U noworodków, których matki otrzymywały leki z grupy SSRI/SRNI w późniejszych etapach ciąży, mogą wystąpić następujące objawy: zaburzenia oddechowe, sinica, bezdech, napady drgawek, wahania ciepłoty ciała, trudności w pobieraniu pokarmu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, zmniejszone napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenia, niepokój ruchowy, drażliwość, letarg, niustanny płacz, senność lub trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być wynikiem działania serotonergicznego lub stanowić objawy odstawienia. W większości przypadków powikłania pojawiają się natychmiast lub wkrótce (< 24 h) po porodzie.

Wyniki badań epidemiologicznych sugerują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny w ciąży, zwłaszcza w późnym okresie ciąży, może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborn* PPHN). Zaobserwowane ryzyko wynosiło około 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej występuje 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

Karmienie piersią

Przypuszcza się, że escytalopram przenika do mleka ludzkiego. Z tego powodu nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że cytalopram może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3).

Z opisów przypadków stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Chociaż wykazano, że escytalopram nie wpływa na sprawność intelektualną ani psychomotoryczną, to wszystkie leki psychoaktywne mogą zaburzać zdolność osądu lub sprawność. Pacjentów należy ostrzec o potencjalnym ryzyku wpływu leku na ich zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują najczęściej podczas pierwszego lub drugiego tygodnia leczenia i w miarę jak terapia postępuje, ich nasilenie i częstość występowania na ogół ulegają zmniejszeniu.

Tabelaryczny spis działań niepożądanych

Działania niepożądane znane dla leków z grupy SSRI jak i zgłaszane dla escytalopramu w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo lub jako zdarzenia spontaniczne po wprowadzeniu leku do obrotu przedstawione zostały poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania.

Dane o częstości występowania pochodzą z badań klinicznych; nie zostały one skorygowane wynikami dla grupy placebo. Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Nieprawidłowe wydzielanie ADH
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszone łaknienie, zwiększone łaknienie, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Nieznana	Hiponatremia, jadłowstręt ²
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk, niepokój psychoruchowy, niezwykle sny Kobiety i mężczyźni: zmniejszenie popędu płciowego Kobiety: brak orgazmu
	Niezbyt często	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady panicznego lęku, stan splątania
	Rzadko	Agresja, depersonalizacja, omamy
	Nieznana	Mania, myśli samobójcze, zachowania samobójcze ¹
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, niepokój psychoruchowy/akatyzya ²
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Bradykardia
	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, arytmia komorowa w tym <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 ustach
	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	Wzmoczone pocenie się
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd
	Nieznana	Wybroczyny, 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

¹ Zgłaszano przypadki myśli oraz zachowań samobójczych podczas leczenia escytalopramem lub krótko po jego odstawieniu (patrz punkt 4.4).

² Te działania zgłaszano dla leków należących do grupy terapeutycznej SSRI.

Wydłużenie odstępu QT

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

Działanie klasy leków

Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych wykazują zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów leczonych selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Mechanizm, który prowadzi do zwiększenia tego ryzyka, jest nieznan.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagle) często wywołuje objawy odstawienne. Najczęściej zgłaszane reakcje to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub

niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenia, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) mogą utrzymywać się dłużej. Dlatego w przypadku, gdy stosowanie escytalopramu nie jest już wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie leku przez zmniejszanie dawki (patrz punkt 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 krajowego systemu zgłaszania: do 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 zgłaszano występowanie lekkich objawów lub brak objawów. Rzadko informowano o zgonach w wyniku przedawkowania samego escytalopramu; w większości przypadków dochodziło do przedawkowania przyjętych jednocześnie leków. Przyjmowane dawki od 400 do 800 mg samego escytalopramu nie powodowały ciężkich objawów.

Objawy

Objawy obserwowane w zgłaszanych przypadkach przedawkowania escytalopramu to głównie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy, drżeń i pobudzenia po rzadko występujące przypadki zespołu serotoninowego, drgawek i śpiączki), układu pokarmowego (nudności i wymioty) i układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie tętnicze, częstoskurcz, wydłużenie odstępu QT i niemiarywość) oraz zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia).

Postępowanie

Nie ma swoistej odtrutki. Należy udrożnić i utrzymywać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić dostateczną podaż tlenu i prawidłową czynność układu oddechowego. Należy rozważyć zastosowanie płukania 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 przypadku przedawkowania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i (lub) bradyarytmią, u pacjentów stosujących jednocześnie leki powodujące wydłużenie odstępu QT lub u pacjentów ze zmienionym metabolizmem, np. z zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się monitorowanie EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Escytopram ma małe powinowactwo bądź nie ma powinowactwa do wielu receptorów, w tym do 5-HT_{1A}, 5-HT₂, receptorów DA D₁ i D₂, receptorów adrenergicznych α_1 , α_2 i β , receptorów histaminowych H₁, cholinergicznym receptorów muskarynowych, receptorów benzodiazepinowych oraz receptorów opioidowych.

Hamowanie zwrotnego wychwyty serotoniny jest jedynym prawdopodobnym mechanizmem działania wyjaśniającym farmakologiczne i kliniczne działanie escytopramu.

Efekt farmakodynamiczny

W kontrolowanym placebo badaniu EKG z podwójnie ślełą próbą u zdrowych osób, zmiana odstępu QT_C w stosunku do stanu wyjściowego (korekta metodą Fridericia) wyniosła 4,3 milisekund (90% CI: 2,2, 6,4) przy stosowaniu dawki 10 mg/dobę oraz 10,7 milisekund (90% CI: 8,6, 12,8) w przypadku dawki supratherapeutycznej wynoszącej 30 mg/dobę (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 oraz 4.9).

Skuteczność kliniczna

Epizody ciężkiej depresji

W trzech z czterech krótkoterminowych (8-tygodniowych) badań z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo, escytopram okazał się skuteczny w krótkoterminowym leczeniu epizodów ciężkiej depresji. W długoterminowym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom, 274 pacjentów, którzy zareagowali na escytopram w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę w trakcie początkowej 8-tygodniowej fazy otwartej, zostało losowo przydzielonych albo do grupy kontynuującej leczenie escytopramem w tej samej dawce przez okres do 36 tygodni albo do grupy otrzymującej przez ten samo okres placebo. W badaniu tym u pacjentów kontynuujących leczenie escytopramem czas do nawrotu choroby w ciągu następnych 36 tygodni był znacząco dłuższy, niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Fobia społeczna

Escytopram okazał się skuteczny zarówno w trzech badaniach krótkoterminowych (12-tygodniowych), jak i w grupie osób reagujących na leczenie uczestniczących w 6-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobieganiu nawrotom fobii społecznej. W trwającym 24 tygodnie badaniu przeprowadzonym w celu ustalenia dawkowania, wykazano skuteczność escytopramu w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg.

Zaburzenie lękowe uogólnione

Escytopram w dawce 10 mg i 20 mg na dobę okazał się skuteczny w czterech z czterech badań kontrolowanych placebo.

W wynikach zbiorczych uzyskanych z trzech badań o podobnej metodyce, obejmujących 421 pacjentów leczonych escytopramem i 419 pacjentów otrzymujących placebo, odpowiednio 47,5% i 28,9% pacjentów zareagowało na leczenie, a 37,1% i 20,8% uzyskało remisję. Skuteczne działanie było obserwowane od 1. tygodnia.

Utrzymywanie się skuteczności escytopramu w dawce 20 mg na dobę zostało dowiedzione w trwającym od 24 do 76 tygodni randomizowanym badaniu, oceniającym utrzymywanie się skuteczności u 373 pacjentów, którzy zareagowali na leczenie podczas 12-tygodniowego leczenia (wstępna faza otwarta).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą pacjenci otrzymujący escytopram w dawce 20 mg na dobę po 12 tygodniach wyodrębnili się pod względem całkowitej punktacji w skali Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo. Po 24 tygodniach pacjenci otrzymujący escytopram w dawkach zarówno 10 jak i 20 mg na dobę wykazywali przewagę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Wykazano, że escytalopram w dawkach 10 i 20 mg na dobę zapobiega nawrotom u pacjentów, którzy zareagowali na escytalopram w trwającej 16 tygodni fazie otwartej i którzy zostali włączeni do trwającej 24 tygodnie randomizowanej, kontrolowanej placebo fazy z podwójnie ślełą próbą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie jest niemal całkowite i nie zależy od spożycia pokarmu. (Średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia (średni T_{max}) wynosi 4 godziny po podaniu wielokrotnym). Należy się spodziewać, że bezwzględna dostępność biologiczna escytalopramu wyniesie około 80%, podobnie jak racemicznego cytalopramu.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Escytalopram jest metabolizowany w wątrobie do metabolitu demetylowanego oraz didemetylowanego. Obydwa te metabolity są farmakologicznie czynne. Jest również możliwe, że azot ulega utlenieniu, tworząc metabolit w postaci N-tlenku. Zarówno związek macierzysty jak i metabolity są częściowo wydalane w postaci glukuronidów. Po podaniu wielokrotnym średnie stężenia metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynoszą zazwyczaj, odpowiednio, 28 – 31% i < 5% stężenia escytalopramu. Biotransformacja escytalopramu do metabolitu demetylowanego zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Pewien udział mogą mieć również izoenzymy CYP3A4 oraz CYP2D6.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) po podaniu wielokrotnym wynosi około 30 godzin, a klirens osoczowy po podaniu doustnym (Cl_{oral}) wynosi około 0,6 l/min. Główne metabolity escytalopramu mają znamienne dłuższy okres półtrwania. Przyjmuje się, że escytalopram oraz jego główne metabolity wydalane są zarówno drogą wątrobową (metaboliczną) jak i drogą nerkową, przy czym większa część dawki jest wydalana w postaci metabolitów w moczu.

Liniowość i nieliniowość

Farmakokinetyka ma charakter liniowy. Stan stacjonarny stężenia w osoczu osiągany jest po około tygodniu. Średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące 50 nmol/l (zakres od 20 do 125 nmol/l) uzyskuje się podczas podawania dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Wydaje się, że u pacjentów w podeszłym wieku eliminacja escytalopramu jest wolniejsza niż u młodszych pacjentów. Ekspozycja układowa (AUC) jest o około 50 % większa u osób w podeszłym wieku niż u młodych, zdrowych ochotników (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa A i B według klasyfikacji Childa-Pugha) okres półtrwania escytalopramu był około dwa razy dłuższy, a ekspozycja około 60% większa niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

W przypadku racemicznego cytalopramu, u pacjentów 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 izoenzymu CYP2C19 stężenie escytalopramu w osoczu było dwa razy większe niż u osób o szybkim metabolizmie. U osób wolno

metabolizujących leki przy udziale izoenzymu 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 pomostowe badania toksykologiczno-kinetyczne i toksykologiczne dotyczące escytalopramu i cytalopramu wykazały podobny profil. Dlatego wszystkie informacje dotyczące cytalopramu można odnieść do escytalopramu.

W porównawczych badaniach toksykologicznych przeprowadzonych na szczurach escytalopram i cytalopram działały toksycznie na serce, w tym powodowały zastoinową niewydolność serca, po trwającym kilka tygodni leczeniu przy użyciu dawek powodujących ogólne działanie toksyczne. Toksyczne działanie na serce wydawało się być skorelowane raczej z maksymalnymi stężeniami w osoczu niż z ogólną ekspozycją (AUC). Maksymalne stężenia w osoczu niewywierające działania toksycznego były osiem razy większe od stężeń osiąganych podczas stosowania klinicznego, a wartość AUC dla escytalopramu była zaledwie 3 do 4 razy większa, niż ekspozycja osiągana podczas stosowania klinicznego. W przypadku cytalopramu wartości AUC dla S-enancjomeru były 6 do 7 razy większe niż ekspozycja osiągana podczas stosowania klinicznego. Wyniki te są prawdopodobnie związane z nasilonym wpływem na aminy biogenne tzn. są wtórne w stosunku do pierwotnego działania farmakologicznego, co skutkuje działaniem hemodynamicznym (zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) oraz niedokrwieniem. Jednakże dokładny mechanizm działania kardiotoxycznego u szczurów nie jest jasny. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania cytalopramu oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z escytalopramem nie wskazują, aby wyniki te korelowały z jakimś działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego.

Po dłuższym podawaniu escytalopramu i cytalopramu szczurom obserwowano zwiększenie zawartości fosfolipidów w niektórych tkankach, np. w płucach, najądrzach i wątrobie. Wyniki obserwowane w najądrzach i wątrobie pojawiły się po ekspozycji analogicznej jak u człowieka. Zmiany te ustępowały po zaprzestaniu podawania leku. Kumulację fosfolipidów (fosfolipidozę) obserwowano u zwierząt w związku z wieloma lekami mającymi charakter amfifilnych kationów. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma jakieś istotne znaczenie u człowieka.

W badaniu toksycznego oddziaływania na rozwój u szczurów działanie embriotoksyczne (zmniejszenie masy ciała płodów i przemieszczające opóźnienie kostnienia) obserwowano w przypadku ekspozycji wyrażanej jako wartość AUC większej od tej, jaką uzyskuje się podczas stosowania klinicznego. Nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych. Badanie prowadzone w okresie przed- i pourodzeniowym wykazało zmniejszenie przeżywalności w okresie laktacji przy ekspozycji wyrażanej wartością AUC większej od tej, jaką uzyskuje się podczas stosowania klinicznego.

Dane dotyczące zwierząt wykazały, że cytalopram wywołuje zmniejszenie wskaźników płodności i ciążyowego, redukcję liczby implantacji oraz powstawanie nieprawidłowego nasienia po narażeniu znacznie przewyższającym ekspozycję uzyskiwaną u ludzi. Brak dostępnych analogicznych danych pochodzących od zwierząt i dotyczących escytalopramu.

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 olejek mięty pieprzowej]
Kwas solny stężony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

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

Otwierane blistry Papier/PET/Aluminium/PVC/Aluminium/OPA

Pudełka zawierające:

7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 200 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praga 7
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Escitactil, 5 mg:

Escitactil, 10 mg:

Escitactil, 15 mg:

Escitactil, 20 mg:

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

Escitactil, 5 mg:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Escitactil, 10 mg:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Escitactil, 15 mg:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Escitactil, 20 mg:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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