

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Escitalopram PharmaSwiss, 10 mg, tabletki powlekane

Escitalopram PharmaSwiss, 15 mg, tabletki powlekane

Escitalopram PharmaSwiss, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda tabletką powlekana zawiera 15 mg escitalopramu (*Escitalopramum*) (w postaci szczawianu).

Każda tabletką powlekana zawiera 20 mg escitalopramu (*Escitalopramum*) (w postaci szczawianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Białe, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „E9CM” po jednej stronie oraz z linią podziału i wytłoczoną liczbą „10” (jedna cyfra po każdej stronie linii podziału) po drugiej stronie tabletki.

Białe, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „E9CM” po jednej stronie oraz z linią podziału i wytłoczoną liczbą „15” (jedna cyfra po każdej stronie linii podziału) po drugiej stronie tabletki.

Białe, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „E9CM” po jednej stronie oraz z linią podziału i wytłoczoną liczbą „20” (jedna cyfra po każdej stronie linii podziału) po drugiej stronie tabletki

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych.

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

Leczenie lęku społecznego (fobii społecznej).

Leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego.

Leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsywnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych większych niż 20 mg.

Duże zaburzenie depresyjne

Zwykle stosuje się 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 zwiększyć maksymalnie do 20 mg, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

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 przewlekłym przebiegu i w celu utrwalenia reakcji na leczenie zaleca się prowadzenie terapii przez 12 tygodni. Długotrwałe leczenie pacjentów reagujących na leczenie badane było przez 6 miesięcy i w indywidualnych przypadkach można rozważyć zastosowanie go w celu zapobiegania nawrotom choroby; korzyści prowadzonego leczenia powinny być oceniane w regularnych odstępach czasu.

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

Nie przeprowadzono oceny pozycji prezentowanego leczenia w stosunku 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.

Długotrwałe leczenie pacjentów reagujących na leczenie badane było przez co najmniej 6 miesięcy w grupie pacjentów przyjmujących escitalopram w dawce 20 mg na dobę.

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

Zaburzenie obsesyjno-kompulsywne

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-kompulsywne jest chorobą przewlekłą, pacjenci powinni być leczeni przez odpowiedni okres, 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 (> 65 lat)

Dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie 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 (< 18 lat)

Produktu leczniczego Escitalopram PharmaSwiss nie należy stosować u dzieci oraz młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

Modyfikacja dawkowania nie jest konieczna u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkim upośledzeniem 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 dawka początkowa wynosi 5 mg na dobę; stosuje się ją przez pierwsze 2 tygodnie terapii. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę dobową można zwiększyć do 10 mg. 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 wynosi 5 mg na dobę; stosuje się ją przez pierwsze 2 tygodnie terapii. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę dobową można zwiększyć do 10 mg (patrz punkt 5.2).

Objawy odstawienia obserwowane po zaprzestaniu leczenia

Należy unikać nagłego odstawiania produktu leczniczego. Odstawiając produkt Escitalopram PharmaSwiss, w celu ograniczenia ryzyka objawów odstawienia, dawkę należy zmniejszać stopniowo przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni (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.

Sposób podawania

Escitalopram PharmaSwiss podaje się w pojedynczej dawce dobowej. Może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

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 takimi objawami, jak pobudzenie, drżenie, hipertermia 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 ze stwierdzonym wydłużeniem odstępu QT lub wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.

Escitalopram jest przeciwwskazany do stosowania w skojarzeniu z produktami leczniczymi o znanym działaniu wydłużającym odstęg QT (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia oraz środki ostrożności przedstawione poniżej dotyczą całej grupy terapeutycznej selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotonininy (ang. SSRI- Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Nie należy stosować produktu Escitalopram PharmaSwiss u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u grupy, której podawano placebo. Jeśli jest klinicznie uzasadnione podjęcie decyzji o leczeniu, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą opieką lekarską ze względu na ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto brak jest długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży odnośnie wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z zaburzeniem lękowym w początkowym okresie leczenia środkami przeciwdepresyjnymi może nastąpić nasilenie objawów lękowych. Ta paradoksalna reakcja ustępuje zwykle w ciągu dwóch tygodni nieprzerwanego leczenia. Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo jej wystąpienia zaleca się stosowanie małej dawki początkowej (patrz punkt 4.2).

Napad 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, natomiast 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 rozpoczyna się faza maniakalna.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą stosowanie leków z grupy SSRI może wpływać na kontrolę glikemii (powodować hipoglikemię lub hiperglikemię). Może to powodować konieczność 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 wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest escitalopram, 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 pogorszenia stanu klinicznego, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich pojawienia się, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Aktyzja (niepokój psychoruchowy)

Stosowanie produktów leczniczych z grupy SSRI/SNRI (ang. SNRI – Serotonin-Norepinephrine Re-uptake Inhibitors) wiązało się z rozwojem aktyzji, charakteryzującej się niepokojem ruchowym, subiektywnie odczuwanym jako nieprzyjemny lub przykry oraz koniecznością częstego poruszania się, połączoną z niemożnością usiedzenia lub ustania w miejscu. Wystąpienie tych objawów jest najbardziej prawdopodobne przez pierwszych kilka tygodni leczenia. W przypadku pacjentów, u których te objawy wystąpią, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Hiponatremia

Po podaniu leków z grupy SSRI zgłaszano rzadko przypadki hiponatremii, prawdopodobnie spowodowanej nieadekwatnym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH) i na ogół ustępującej po zaprzestaniu podawania produktu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grup ryzyka takich, jak: osoby w podeszłym wieku, pacjenci z marskością wątroby oraz pacjenci równocześnie leczeni innymi 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 przeciwpłytkowych i pochodnych fenotiazyny, większości trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwasu acetylosalicylowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), tyklopidyny i dipyridamolu), a także u pacjentów ze skłonnością do krwawień.

Leczenie elektrowstrząsami

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

Zespół serotoninowy

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

W rzadkich przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym. Wystąpienie takich objawów jak: pobudzenie, drżenie, drgawki kloniczne mięśni oraz hipertermia mogą wskazywać na rozwój tego zespołu. W przypadku wystąpienia zespołu serotoninowego należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku z grupy SSRI i leku o działaniu serotoninergicznym oraz rozpocząć leczenie objawowe.

Ziele dziurawca zwyczajnego

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych należących do grupy SSRI i produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) może powodować zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawiennic obserwowane po przerwaniu leczenia

Objawy odstawiennic występują często po przerwaniu leczenia, szczególnie wtedy, gdy leczenie przerwano nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane związane z przerwaniem leczenia wystąpiły u około 25% pacjentów leczonych escitalopramem oraz u 15% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko objawów odstawiennych może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu trwania leczenia, wielkości 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 nasilenie łagodne lub umiarkowane, jednak u niektórych pacjentów mogą być bardzo nasilone.

Wymienione objawy występują zwykle w ciągu pierwszych kilku dni po odstawieniu leku, jednak zgłaszano bardzo rzadko ich wystąpienie u pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli dawkę.

Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych pacjentów 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 zaprzestaniu leczenia” w punkcie 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 zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. W okresie po wprowadzeniu do obrotu odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowej, w tym częstoskurczu typu *torsade de pointes* – głównie u kobiet, pacjentów z hipokaliemią lub wcześniej występującym wydłużeniem odstępu QT bądź innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 oraz 5.1).

Zaleca się ostrożność przy stosowaniu u pacjentów z istotną bradykardią oraz u pacjentów po niedawno przeżytym ciężkim zawale mięśnia sercowego lub z niewyrównaną niewydolnością mięśnia sercowego.

Zaburzenia elektrolitowe w rodzaju hipokaliemii oraz hipomagnezemii zwiększają ryzyko wystąpienia złośliwych arytmii. Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem należy wyrównać poziom elektrolitów.

W przypadku terapii pacjentów ze stabilną chorobą serca należy rozważyć analizę zapisów EKG przed rozpoczęciem leczenia.

Jeśli w trakcie leczenia escytalopramem wystąpią objawy arytmii serca, należy przerwać leczenie i wykonać badanie EKG.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

SSRI, w tym escytalopram, mogą mieć wpływ na rozmiar źrenic przez ich rozszerzenie. Rozszerzenie źrenic może powodować zwężenie kąta przesączania, a w rezultacie, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz jaskrę z zamkniętym kątem przesączania, szczególnie u pacjentów predysponowanych. Z tego względu escytalopram powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub jaskrą w wywiadzie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Przeciwwskazane leczenie skojarzone:

Nieodwracalne nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (MAO):

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji u pacjentów przyjmujących leki SSRI w skojarzeniu z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) oraz u pacjentów, którzy niedługo po przerwaniu leczenia produktami z grupy SSRI rozpoczęli leczenie przy pomocy takiego inhibitora MAO (patrz punkt 4.3). W niektórych przypadkach u pacjentów wystąpił zespół serotoninowy (patrz punkt 4.8).

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

Selektywny, odwracalny 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 jednak takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy je rozpocząć od minimalnej zalecanej dawki, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Linezolid jest antybiotykiem, będącym odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem MAO i nie należy go stosować u pacjentów leczonym escitalopramem. Jeśli jednak takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy w jego trakcie stosować minimalne zalecane dawki, a pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą kliniczną (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny, selektywny, inhibitor MAO-B (selegilina)

Z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego zaleca się zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania escitalopramu i selegiliny (nieodwracalnego inhibitora 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. Ponieważ nie można wykluczyć addytywnego efektu escitalopramu i tych produktów leczniczych, przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie escitalopramu i produktów leczniczych powodujących wydłużenie odstępu QT, takich jak leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, leki przeciwpyschotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscacyna, erytromycyna w postaci dożylniej, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne – zwłaszcza halofantryna) i niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna).

Leczenie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności:

Leki o działaniu serotoninergicznym

Terapia skojarzona 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 i tryptofan

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

Ziele dziurawca zwyczajnego

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych z grupy SSRI i produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) może spowodować zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Krwotok

Jednoczesnego stosowanie escitalopramu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może wpływać na ich działanie. U pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, u których rozpoczyna się lub kończy stosowanie escitalopramu, należy uważnie kontrolować parametry krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może zwiększać skłonność do krwawień (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Nie sądzi się, by pomiędzy escitalopramem, a alkoholem zachodziły interakcje farmakodynamiczne czy farmakokinetyczne. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu psychotropowym, nie zaleca się spożywania alkoholu podczas leczenia.

Produkty lecznicze powodujące hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi powodującymi hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię, ponieważ zwiększają one ryzyko wystąpienia złośliwych zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne escitalopramu

Izoenzymem, którego udział w procesach metabolicznych escitalopramu jest największy, jest CYP2C19. Izoenzymy CYP3A4 oraz CYP2D6 mogą również brać udział w przemianach metabolicznych escitalopramu, choć w mniejszym stopniu. Wydaje się, że proces biotransformacji głównego metabolitu, S-DCT (demetylowanego escitalopramu), jest częściowo katalizowany przez izoenzym CYP2D6.

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

Podawanie escitalopramu w skojarzeniu z 400 mg cymetydyny (umiarkowanie silnym inhibitorem enzymatycznym) dwa razy na dobę powodowało umiarkowane (o około 70%) zwiększenie stężenia escitalopramu w osoczu.

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

Jednoczesne podawanie escitalopramu i 400 mg cymetydyny (umiarkowanie silnego inhibitora enzymatycznego) dwa razy na dobę powodowało umiarkowane (o około 70%) zwiększenie stężenia escitalopramu w osoczu. Zaleca się ostrożność podczas stosowania escitalopramu w skojarzeniu z cymetydyną. Może zajść konieczność dostosowania dawki.

Wpływ escitalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

Escitalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania escitalopramu 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 powodowało, w obydwu przypadkach, dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu tych dwóch substratów izoenzymu CYP2D6.

Badania *in vitro* wykazały, że escitalopram może również słabo hamować czynność izoenzymu CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania leków metabolizowanych z udziałem CYP2C19.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Noworodka należy poddać obserwacji, jeśli matka kontynuowała stosowanie escitalopramu w późniejszych etapach ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. Należy unikać nagłego odstawiania produktu Escitalopram PharmaSwiss 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 temperatury ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, zmniejszone napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenia, drżaczka, drażliwość, letarg, nieustanny 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 późnej, może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (PPHN) - zaobserwowano 5 takich przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej występuje 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 ciąż.

Karmienie piersią

Przypuszcza się, że escitalopram 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 escitalopram nie wpływa na sprawność intelektualną i psychomotoryczną, to wszystkie leki psychoaktywne mogą zaburzać zdolność osądu lub sprawność. Pacjentów należy ostrzec, iż istnieje potencjalne ryzyko, że produkt Escitalopram PharmaSwiss będzie wpływał 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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, o których wiadomo, że są powodowane przez leki z grupy SSRI, a które zgłaszane były również w przypadku escitalopramu w trakcie badań klinicznych kontrolowanych placebo albo w ramach zgłoszeń spontanicznych 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 skorygowane uwzględniając wyniki dla grupy placebo. Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do < 10), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$), Nieznana (częstość 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, zaburzone marzenia senne Kobiety i mężczyźni: zmniejszenie popędu płciowego, Kobiety: brak orgazmu
	Niezbyt często	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady paniki, stan splątania
	Rzadko	Agresja, depersonalizacja, omamy
	Nieznana	Mania, myśli i zachowania samobójcze ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Bezsennność, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenie
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Nieznana	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki, (niepokój psychoruchowy) akatyzyja ¹
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 częstoskurcz typu torsade de pointes
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 naczyń i naczyń ruchomych
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Mężczyźni: zaburzenia wytrysku, impotencja
	Niezbyt często	Kobiety: krwotok maciczny, krwotok miesiączkowy
	Nieznana	Mlekoktok Mężczyźni: priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, gorączka
	Niezbyt często	Obrzęk

¹ Te działania zgłaszano dla leków należących do grupy terapeutycznej SSRI.

² Zgłaszano przypadki myśli oraz zachowań samobójczych podczas leczenia escitalopramem lub krótko po jego odstawieniu (patrz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QT

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wydłużonego odstępu QT i arytmii komorowej, w tym częstoskurczu typu *torsade de pointes* – głównie u kobiet, pacjentów z hipokaliemią lub wcześniej występującym wydłużeniem odstępu QT bądź innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.8, 4.9 oraz 5.1).

Działania wspólne dla całej grupy terapeutycznej

Badania epidemiologiczne przeprowadzonych głównie wśród pacjentów w wieku 50 lat i starszych wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Mechanizm tego działania nie jest znany.

Objawy odstawienne obserwowane po zaprzestaniu 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, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, niestabilność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być bardzo nasilone i (lub) utrzymywać się dłużej. Dlatego w przypadku, gdy stosowanie escitalopramu nie jest już dłużej wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie leku poprzez powolne zmniejszanie dawek (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: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dane kliniczne na temat przedawkowania escytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach dotyczą jednoczesnego przedawkowania również 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 wielu jednocześnie przyjętych leków). Przyjmowanie samego escytalopramu w dawkach od 400 mg do 800 mg nie powodowało wystąpienia ciężkich objawów.

Objawy

Objawy obserwowane w zgłaszanych przypadkach przedawkowania escytalopramu to głównie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy, drżenia i pobudzenia po rzadko występujące przypadki zespołu serotoninowego, drgawek i śpiączki), układu pokarmowego (nudności lub wymioty) i układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie tętnicze, częstoskurcz, wydłużenie odstępu QT i niemiaryowość) 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/ bradyarytmią, pacjentów jednocześnie stosujących leki powodujące wydłużenie odstępu QT oraz pacjentów z zaburzeniami metabolizmu, np. zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się monitorowanie czynności serca (EKG).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

Hamowanie zwrotnego wychwyty serotonininy jest jedynym prawdopodobnym mechanizmem działania wyjaśniającym farmakologiczne i kliniczne działanie escytalopramu.

Rezultat działania farmakodynamicznego

W badaniu z udziałem zdrowych osób dotyczącym badań EKG, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo, zmiana wartości skorygowanego (według wzoru Fridericia) odstępu QTc względem wartości wyjściowych wynosiła 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 punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 oraz 4.9).

Skuteczność kliniczna

Duże zaburzenia depresyjne

W trzech z czterech krótkoterminowych (8-tygodniowych) badań z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, escitalopram okazał się skuteczny w krótkoterminowym leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych. W długoterminowym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom, 274 pacjentów, którzy zareagowali na escitalopram w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę w trakcie początkowej 8-tygodniowej fazy otwartej, zostało losowo przydzielonych albo do grupy kontynuującej leczenie escitalopramem 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 escitalopramem czas do nawrotu choroby w ciągu dalszych 36 tygodni był znacząco dłuższy, niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Fobia społeczna

Escitalopram okazał się skuteczny zarówno w trzech badaniach krótkoterminowych (12-tygodniowych), jak i w grupie pacjentów reagujących na leczenie uczestniczących w 6-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobieganiu nawrotom fobii społecznej. W trwającym 24 tygodnie badaniu, którego celem było ustalenie wielkości dawki, wykazano skuteczność escitalopramu w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg.

Zaburzenie lękowe uogólnione

Escitalopram 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 escitalopramem i 419 pacjentów otrzymujących placebo, odpowiednio 47,5% i 28,9% pacjentów zareagowało na leczenie, a 37,1% i 20,8% uzyskało remisję. Rozpoczęcie działania było obserwowane od 1. tygodnia.

Utrzymywanie się skuteczności escitalopramu w dawce 20 mg na dobę zostało dowiedzione w trwającym od 24 do 76 tygodni randomizowanym badaniu oceniającym utrzymywanie się skuteczności. Uczestniczyło w nim 373 pacjentów, którzy zareagowali na leczenie podczas dwunastotygodniowego leczenia (wstępna faza otwarta).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsywne

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą pacjenci otrzymujący escitalopram w dawce 20 mg na dobę po 12 tygodniach leczenia różnili się pod względem całkowitej punktacji w skali Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo. Po 24 tygodniach, zarówno dawka 20 mg, jak i 10 mg na dobę wykazywała przewagę nad placebo.

Skuteczność w zapobieganiu nawrotom wykazano dla escitalopramu w dawkach 10 i 20 mg na dobę u pacjentów, którzy zareagowali na escitalopram w trwającej 16 tygodni fazy otwartej i którzy zostali włączeni do trwającej 24 tygodnie randomizowanej, kontrolowanej placebo fazy zasadniczej z podwójnie ślepą 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 wynosi 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. Alternatywnie, azot może zostać utleniony tworząc metabolit w postaci N-tlenku. Zarówno związek macierzysty jak i metabolity są częściowo wydalone 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 dłuższe okresy półtrwania. Uważa się, że escytalopram oraz jego główne metabolity wydalone są zarówno drogą wątrobową (metaboliczną), jak i drogą nerkową, przy czym większość dawki jest wydalana w postaci metabolitów z moczem.

Liniowość

Farmakokinetyka ma charakter liniowy. Stan stacjonarny stężenia w osoczu osiągany jest w ciągu około tygodnia. Podczas stosowania dawki dobowej wynoszącej 10 mg uzyskuje się średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące 50 nmol/l (zakres: od 20 do 125 nmol/l).

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 skali 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 w 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 cytalopramu i escytalopramu wykazały

podobny profil. Dlatego wszystkie informacje dotyczące cytalopramu można odnieść do escitalopramu.

W porównawczych badaniach toksykologicznych przeprowadzonych na szczurach escitalopram 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, a nie 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 escitalopramu 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 zapewne związane z silnym wpływem na aminy biogenne (tzn. są wtórne w stosunku do pierwotnego działania farmakologicznego), który skutkuje działaniem hemodynamicznym (zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) oraz niedokrwieniem. Jednakże dokładny mechanizm działania kardiotoxycznego nie jest jasny. Doświadczenie kliniczne oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z cytalopramem nie wskazują, aby wyniki te korelowały z jakimś działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego.

Po dłuższym podawaniu escitalopramu i cytalopramu szczurom obserwowano zwiększenie zawartości fosfolipidów w niektórych tkankach, np. w płucach, nądrach i wątrobie. Zwiększenie zawartości fosfolipidów w nądrach i wątrobie stwierdzono podczas ekspozycji na lek podobnej do tej, jaką osiąga się u ludzi. 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 znaczenie dla stosowania leku u ludzi.

W badaniu toksycznego oddziaływania na rozwój u szczurów działanie embriotoksyczne (zmniejszenie masy ciała płodów i przemijające 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 jako wartość AUC) większej od tej, jaką uzyskuje się podczas stosowania klinicznego.

Dane dotyczące zwierząt wykazały, że cytalopram wywołuje zmniejszenie wskaźników płodności i ciążowego, redukcję liczby implantacji oraz powstawanie nieprawidłowego nasienia po narażeniu znacznie przekraczającym ekspozycję uzyskiwaną u ludzi.

Brak jest dostępnych danych w badaniach z udziałem zwierząt dotyczących tego aspektu dla escitalopramu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium. Pudełko zawierające 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych – opakowanie „Unit Dose”: 200 x 1 tabletki powlekane (10, 15 mg).

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium. Pudełko zawierające 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych – opakowanie „Unit Dose”: 200 x 1 tabletki powlekane (20 mg).

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium. Pudełko zawierające 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych – opakowanie „Unit Dose”: 200 x 1 tabletki powlekane (10, 15 mg).

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium. Pudełko zawierające 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych – opakowanie „Unit Dose”: 200 x 1 tabletki powlekane (20 mg).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu 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

Escitalopram PharmaSwiss, 10 mg, tabletki powlekane	19898
Escitalopram PharmaSwiss, 15 mg, tabletki powlekane	19899
Escitalopram PharmaSwiss, 20 mg, tabletki powlekane	19900

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Escitalopram PharmaSwiss, 10 mg, tabletki powlekane	23.03.2012
Escitalopram PharmaSwiss, 15 mg, tabletki powlekane	23.03.2012
Escitalopram PharmaSwiss, 20 mg, tabletki powlekane	23.03.2012

Data wydania przedłużenia pozwolenia:

Escitalopram PharmaSwiss, 10 mg, tabletki powlekane

Escitalopram PharmaSwiss, 15 mg, tabletki powlekane

Escitalopram PharmaSwiss, 20 mg, tabletki powlekane

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