

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Escitalopram Bluefish, 10 mg, tabletki powlekane
Escitalopram Bluefish, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Escitalopram Bluefish 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg escyitalopramu (co odpowiada 12,775 mg escyitalopramu szczawianu).

Escitalopram Bluefish 20 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg escyitalopramu (co odpowiada 25,550 mg escyitalopramu szczawianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Escitalopram Bluefish 10 mg: Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o rozmiarach ok. 7,9 x 5,4 mm, z rowkiem dzielącym, z wytłoczonym oznakowaniem „J” po jednej stronie i „2” po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Escitalopram Bluefish 20 mg: Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o rozmiarach ok. 11,4 x 6,9 mm, z rowkiem dzielącym, z wytłoczonym oznakowaniem „J” po jednej stronie i „4” po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.

Leczenie lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii.

Leczenie fobii społecznej.

Leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych.

Leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych większych niż 20 mg.

Epizody dużej depresji

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

Działanie przeciwdepresyjne uzyskuje się zazwyczaj po 2 - 4 tygodniach stosowania produktu. W celu utrwalenia odpowiedzi na leczenie, wymagana jest kontynuacja leczenia przez co najmniej 6 miesięcy po ustąpieniu objawów.

Lęk napadowy z agorafobią lub bez agorafobii

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

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

Fobia społeczna

Zwykła dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Na ogół poprawę stanu klinicznego uzyskuje się po 2-4 tygodniach leczenia. Dawka może zostać następnie zmniejszona do 5 mg lub zwiększona do dawki maksymalnej, tj. 20 mg na dobę, zależnie od indywidualnej reakcji pacjenta.

Fobia społeczna jest chorobą o przebiegu przewlekłym, dlatego zalecane jest kontynuowanie terapii przez 12 tygodni, w celu uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie. Długoterminowa terapia osób odpowiadających na leczenie trwała 6 miesięcy; można ją rozważyć indywidualnie, w celu zapobiegania nawrotom choroby. Efekty prowadzonej terapii powinny być regularnie oceniane.

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

Nie porównywano leczenia escitalopramem z poznawczą terapią behawioralną. Farmakoterapia stanowi element kompleksowego postępowania terapeutycznego.

Uogólnione zaburzenia lękowe

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

U pacjentów reagujących na leczenie, otrzymujących dawkę 20 mg/dobę, odpowiedź na leczenie badano przez 6 miesięcy. Korzyści terapeutyczne oraz stosowana dawka 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 do dawki maksymalnej, tj. 20 mg na dobę.

Ponieważ zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne są chorobą przewlekłą, pacjenci powinni być leczeni przez okres wystarczający do uzyskania pewności, że objawy choroby ustąpiły.

Korzyści terapeutyczne oraz stosowana dawka 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 reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Nie badano skuteczności stosowania produktu Escitalopram Bluefish w fobii społecznej u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CL_{CR} poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Osoby wolno metabolizujące leki przy udziale izoenzymu CYP2C19

Dla pacjentów, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem izoenzymu CYP2C19, zaleca się dawkę początkową 5 mg na dobę w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Objawy odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia

Należy unikać nagłego odstawienia leku. Kończąc leczenie produktem Escitalopram Bluefish dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres przynajmniej 1 - 2 tygodni, aby uniknąć wystąpienia objawów odstawiennych (patrz punkt 4.4 oraz 4.8). W przypadku wystąpienia objawów nietolerowanych przez pacjenta, będących następstwem zmniejszania dawki lub odstawienia leku, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki w bardziej stopniowy sposób.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Escitalopram Bluefish podaje się w pojedynczej dawce dobowej i 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 z nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane z powodu ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego z pobudzeniem, drżenia, hipertermii, itp. (patrz punkt 4.5).

Skojarzenie escytopramu z *odwracalnymi* inhibitorami MAO-A (np. moklobemidem) lub z *odwracalnymi nioselektywnymi* inhibitorami MAO (linezolid) jest przeciwwskazane z powodu ryzyka wywołania zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

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

Stosowanie escytopramu z innymi produktami leczniczymi mogącymi wydłużać odstęp QT jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wymienione poniżej specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania odnoszą się do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotonininy (SSRI – ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors).

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Produkt Escitalopram Bluefish nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli

samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży, leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia skłonności samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i behawioralnego.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami lęku w początkowym okresie leczenia środkami przeciwdepresyjnymi może nastąpić nasilenie objawów lękowych. Ta paradoksalna reakcja zazwyczaj ustępuje w ciągu dwóch tygodni kontynuowanego leczenia. Zaleca się stosowanie małej dawki początkowej, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia stanów lękowych (patrz punkt 4.2).

Napady drgawkowe

Stosowanie escytalopramu należy przerwać u każdego pacjenta, u którego drgawki wystąpią po raz pierwszy lub nastąpi zwiększenie częstości występowania napadów drgawkowych (w przypadku pacjentów z uprzednim rozpoznaniem padaczki). U pacjentów z niestabilną padaczką należy unikać stosowania leków z grupy SSRI, a pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni pozostawać pod dokładną kontrolą.

Mania

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

Cukrzyca

U chorych na cukrzycę leczenie środkami z grupy SSRI może wpływać na uprzednio kontrolowane stężenie glukozy we krwi (hipoglikemia lub hiperglikemia). Wymagać to może zmiany dawkowania insuliny oraz (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

Samobójstwo/myśli samobójcze

Depresja wiąże się ze zwiększeniem zagrożenia występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzeń związanych z samobójstwem). Zagrożenie to utrzymuje się aż do wystąpienia znaczącej poprawy. Poprawa może nie nastąpić w pierwszych paru tygodniach leczenia lub po dłuższym okresie terapii; pacjentów należy dokładnie monitorować aż do jej wystąpienia. Ogólne doświadczenia kliniczne wskazują, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie ustępowania objawów choroby.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się escytalopram, również mogą się wiązać ze zwiększeniem ryzyka zdarzeń związanych z samobójstwem. Ponadto zaburzenia te mogą przebiegać z dużym zaburzeniem depresyjnym. Podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zatem zachować te same środki ostrożności, co podczas leczenia pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub ze znacznie nasilonymi myślami o samobójstwie przed rozpoczęciem leczenia są bardziej zagrożeni myślami lub próbami samobójczymi i dlatego powinni być dokładnie monitorowani podczas leczenia. Metaanaliza badań klinicznych kontrolowanych placebo leków przeciwdepresyjnych u pacjentów dorosłych z zaburzeniami psychicznymi wykazuje zwiększone ryzyko występowania zachowań samobójczych w grupie leków przeciwdepresyjnych w porównaniu do grupy placebo u pacjentów poniżej 25 roku życia.

Z tego powodu, należy objąć ścisłą kontrolą na początku leczenia oraz w czasie zmiany dawki wszystkich pacjentów, a szczególnie tych z grupy wysokiego ryzyka. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o potrzebie monitorowania w kierunku pogorszenia klinicznego, wystąpienia

zachowań i myśli samobójczych oraz niezwykłych zmian w zachowaniu i natychmiastowego zwrócenia się o poradę do lekarza, gdy tylko wystąpią takie objawy.

Aktyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI (SNRI – ang. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors) wiąże się z rozwojem aktyzji, charakteryzującej się nieprzyjemnie odczuwalnym stanem niepokoju i potrzebą poruszania się, którym często towarzyszy niezdolność siedzenia lub stania bez ruchu. Wystąpienie aktyzji jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia. Zwiększenie dawki może być szkodliwe u pacjentów, u których wystąpią te objawy.

Hiponatremia

Rzadko donoszono o występowaniu hiponatremii podczas leczenia środkami z grupy SSRI. Hiponatremia jest zapewne spowodowana przez zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (wazopresyny) - SIADH i na ogół ustępuje po odstawieniu leku. Należy zachować ostrożność u zagrożonych pacjentów, tzn. osób w podeszłym wieku, z marskością wątroby lub jednocześnie leczonych środkami, które powodują hiponatremię.

Krwotoki

Podczas stosowania leków z grupy SSRI donoszono o występowaniu krwawień w obrębie skóry w postaci wybroczyn i plamicy. Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8). U pacjentów leczonych środkami z grupy SSRI należy zachować ostrożność, zwłaszcza wtedy, jeśli równocześnie stosuje się u nich doustne leki przeciwzakrzepowe, leki wpływające na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne oraz pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, tyklopidynę oraz dipyrydamol) oraz u pacjentów z rozpoznaną skazą krwotoczną.

Leczenie elektrowstrząsami

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

Zespół serotoninowy

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

W rzadkich przypadkach donoszono o wystąpieniu zespołu serotoninowego, choroby potencjalnie zagrażającej życiu, u pacjentów stosujących równocześnie leki z grupy SSRI oraz środki lecznicze o działaniu serotoninergicznym. Na wystąpienie tego zespołu wskazuje jednoczesne wystąpienie takich objawów, jak pobudzenie, drżenia mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia. W razie wystąpienia takiego zespołu objawów, lek z grupy SSRI i lek o działaniu serotoninergicznym należy natychmiast odstawić oraz rozpocząć leczenie objawowe.

Buprenorfina

Jednoczesne podawanie escytalopramu i buprenorfiny może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.5). Jeśli jednoczesne przyjmowanie buprenorfiny jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki. Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.

Dziurawiec zwyczajny

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

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. Serotonin

Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI i (lub) SNRI.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

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

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

Zazwyczaj objawy występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu leku, choć istnieją bardzo rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę leku.

Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W przypadku odstawiania leku zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki escytalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz „Objawy odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia”, punkt 4.2).

Choroba niedokrwienna serca

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

Wydłużenie odstępu QT

Stwierdzono, że escytalopram powoduje, zależne od dawki, 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 punkt 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 oraz 5.1).

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów ze znaczną bradykardią lub u pacjentów po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego lub z niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia lub hipomagnezemia zwiększają ryzyko powstawania złośliwych zaburzeń rytmu, w związku z tym należy wyrównać te zaburzenia przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem.

U pacjentów ze stabilną chorobą serca należy rozważyć wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem.

W razie wystąpienia zaburzeń rytmu serca podczas leczenia escytalopramem, należy przerwać leczenie oraz wykonać badanie EKG.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, w tym escytalopram, 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, escytalopram powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub jaskrą w wywiadzie.

Escitalopram Bluefish zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 10 mg i 20 mg tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Przeciwwskazane leczenie skojarzone

Nieodwracalne nieselektywne inhibitory 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 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 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.

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 najmniejszej zalecanej dawki, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem MAO i nie należy go podawać pacjentom leczonym escitalopramem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy zacząć od najmniejszej zalecanej 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 leczniczymi wydłużającymi odstęp QT, takimi, jak leki przeciwartmicyjne klasy IA i klasy III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwdrobnoustrojowe (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, 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 serotoninerгіcznym (np. tramadol, sumatryptan oraz inne tryptany) może prowadzić do zespołu serotoninowego.

Escytopram należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego podawania buprenorfiny, ponieważ zwiększa ona ryzyko zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

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 z produktami z grupy SSRI oraz wymienionymi lekami.

Dziurawiec zwyczajny

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

Krwotoki

Stosowanie escytopramu jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może wpływać na ich działanie. U pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, w czasie, gdy rozpoczyna się lub kończy stosowanie escytopramu, 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 escytopramu 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 escytopramu

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

Podawanie escytopramu razem z omeprazolem (inhibitorem CYP2C19) w dawce 30 mg raz na dobę powodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężenia escytopramu w osoczu. Podawanie escytopramu z 400 mg cymetydyny (umiarkowanie silny inhibitor enzymatyczny) dwa razy na dobę powodowało umiarkowane (o około 70%) zwiększenie stężenia escytopramu w osoczu. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania escytopramu w skojarzeniu z cymetydyną. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania escytopramu z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazolem, ezomeprazolem, flukonazolem, 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.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania escytalopramu w okresie ciąży są ograniczone.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Escytalopramu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu zagrożeń i korzyści.

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

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

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie SSRI podczas ciąży, zwłaszcza w późnym okresie, może powodować zwiększenie ryzyka przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (PPHN, ang. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn). Obserwowane ryzyko wyniosło około 5 takich przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej stwierdza się 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 ciąż.

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Karmienie piersią

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

Płodność

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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 maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

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 względem wyników 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 (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 ¹
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk, niepokój psychoruchowy, niezwykle sny, 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 ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Bezsenna, 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 <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	Mlekotok Mężczyźni: priapizm Krwotok poporodowy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, gorączka
	Niezbyt często	Obrzęk

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

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

*Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Wydłużenie odstępu QT

Po wprowadzeniu leku do obrotu informowano o przypadkach wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu w tym zaburzeń typu *torsades de pointes*, głównie u pacjentów płci żeńskiej, u osób z hipokaliemią lub z występującym wcześniej wydłużeniem odstępu QT lub z inną chorobą serca (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 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 nieznany.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagle) często prowadzi do objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenia, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie oraz (lub) utrzymywać się dłużej. W przypadku, gdy stosowanie escytalopramu nie jest już dłużej 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Ul. Al. Jerozolimskie 181 C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 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 innych leków. 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 wychwytu zwrotnego serotoniny.

Kod ATC: N 06 AB 10.

Mechanizm działania

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu EKG 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) po dawce 10 mg na dobę i 10,7 milisekund (90% CI: 8,6, 12,8) milisekund po dawce 30 mg na dobę (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 oraz 4.9).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Duże epizody depresyjne

Escytalopram okazał się skuteczny w krótkoterminowym leczeniu dużych epizodów depresyjnych w trzech z czterech krótkoterminowych (8-tygodniowych) badaniach z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo. W długoterminowym badaniu dotyczącym profilaktyki nawrotów, 274 pacjentów, którzy odpowiedzieli na escytalopram w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę podczas początkowej 8-tygodniowej fazy otwartej, zostało zrandomizowanych do kontynuacji leczenia escytalopramem w tej samej dawce lub placebo, w czasie do 36 tygodni. W tym badaniu u pacjentów, u których kontynuowano podawanie escytalopramu, czas do nawrotu choroby w przeciągu następujących 36 tygodni był znacząco dłuższy, w stosunku do czasu u tych, którzy otrzymywali placebo.

Fobia społeczna

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

Uogólnione zaburzenia lękowe

Escytalopram w dawkach 10 mg i 20 mg był skuteczny w 4 badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo.

Zbiorcze dane z trzech badań o podobnym schemacie obejmujące 421 pacjentów leczonych escytalopramem i 419 pacjentów otrzymujących placebo wykazały odpowiedź na leczenie

u odpowiednio 47,5% i 28,9% osób, i brak odpowiedzi u odpowiednio 37,1% i 20,8%. Utrzymujące się działanie obserwowano od 1. tygodnia leczenia.

Utrzymywanie się skuteczności escytalopramu w dawce 20 mg/dobę wykazano w okresie od 24 do 76 tygodnia, w randomizowanym badaniu oceniającym skuteczność leczenia u 373 pacjentów, u których odpowiedź na leczenie występowała w początkowym otwartym badaniu, prowadzonym przez 12 tygodni.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

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

Skuteczność w zapobieganiu nawrotom wykazano dla escytalopramu w dawkach 10 i 20 mg na dobę u pacjentów, którzy wykazali pożądaną reakcję na escytalopram w trwającej 16 tygodni fazie otwartej i byli poddawani leczeniu w trwającej 24 tygodnie randomizowanej, kontrolowanej placebo fazie próby podwójnie ślepej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Escytalopram wchłania się nieomal całkowicie, niezależnie od spożycia pokarmu (średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia wartość T_{max} wynosi 4 godziny po podaniu dawki wielokrotnej). Jak w przypadku racemicznej mieszaniny cytalopramu, przyjmuje się, że bezwzględna biodostępność escytalopramu wyniesie około 80%.

Dystrybucja:

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

Biotransformacja:

Escytalopram jest metabolizowany w wątrobie do metabolitu demetylowanego oraz didemetylowanego. Obydwa metabolity są farmakologicznie czynne. Jest również możliwe, że azot ulega utlenieniu tworząc metabolit w postaci N-tlenku. Zarówno lek macierzysty, jak i metabolity są częściowo wydalane w postaci glukuronidów. Po wielokrotnym podaniu dawki 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. Możliwy jest również pewien udział izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2D6.

Eliminacja:

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

Liniowość

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

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Wydaje się, że eliminacja escytalopramu zachodzi wolniej u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Wartość pola pod krzywą stężenie - czas (AUC) jest o około 50 % większa u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (kryterium A i B według klasyfikacji Child i Pugh) okres półtrwania escytalopramu był około dwa razy dłuższy, a ekspozycja około 60% większa, niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku podawania racemicznego cytalopramu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (Cl_{kr} 10-53 ml/min) obserwowano dłuższy okres półtrwania oraz niewielkie zwiększenie ekspozycji. Nie badano stężeń w osoczu metabolitów, 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 z wolniejszym metabolizmem leków 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 nieklinicznych, ponieważ przeprowadzone na szczurach badania toksykologiczno-kinetyczne i toksykologiczne escytalopramu i cytalopramu wykazały podobny profil. Wszystkie informacje dotyczące cytalopramu można zatem odnieść do escytalopramu.

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach escytalopram i cytalopram działały toksycznie na serce, w tym wywoływały zastoinową niewydolność serca, po kilkutygodniowym podawaniu dawek wywołujących ogólne działanie toksyczne. Toksyczne działanie na serce wydaje się mieć raczej związek z maksymalnymi stężeniami w osoczu niż z ogólną ekspozycją (AUC). Maksymalne stężenia w osoczu, które nie powodowały działań niepożądanych były wyższe (8-krotnie) od osiąganych podczas stosowania klinicznego, podczas gdy wartość AUC dla escytalopramu była tylko 3 do 4 większa od wielkości ekspozycji podczas stosowania klinicznego. Dla cytalopramu wartości AUC dla S-enancjomeru były 6 do 7 razy większe niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. Wyniki te są zapewne związane z silnym wpływem na aminy biogenne, tzn. wtórne do pierwotnego działania farmakologicznego, skutkując efektem hemodynamicznym (redukcja przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) oraz niedokrwieniem. Jednakże dokładny mechanizm działania kardiotoksycznego nie jest jasny. Doświadczenia kliniczne w stosowaniu cytalopramu oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z escytalopramem nie wskazują, aby wyniki te korelowały z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego.

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

W badaniu toksycznego oddziaływania na rozwój u szczurów działanie embriotoksyczne (zmniejszenie masy ciała płodów i przemijające opóźnienie kostnienia) obserwowano po narażeniu wyrażonym wartością AUC większą od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego. Nie stwierdzono zwiększonej częstości wad rozwojowych. Badania w okresie około- i pourodzeniowym wykazały zmniejszenie przeżywalności w okresie laktacji, podczas

narażenia wyrażonego wartością AUC większego od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Hypromeloza
Makrogol 400
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty blister (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
10 mg i 20 mg: 14, 28, 56 i 98 tabletek powlekanych

Butelka z HDPE
10 mg: 200 tabletek

Opakowanie jednostkowe

Przezroczysty blister (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
10 mg i 20 mg: 28 x 1 tabletki powlekane

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Escitalopram Bluefish, 10 mg: Pozwolenie nr: 22013
Escitalopram Bluefish, 20 mg: Pozwolenie nr: 22014

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.07.2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.01.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.05.2021