

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lenuxin, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki powlekana zawiera 0,53 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane. Po jednej stronie znajduje się linia podziału, po drugiej wytłoczony znak „N54”. Średnica: około 7 mm. Grubość: 3,1-3,6 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych epizodów depresyjnych.

Leczenie zespołu leku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii.

Leczenie zespołu lęku społecznego (fobii społecznej).

Leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego.

Leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie badano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych większych niż 20 mg.

Duże epizody depresyjne

Zwykle stosowana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. W zależności od reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej, tj. 20 mg na dobę.

Działanie przeciwdepresyjne występuje zwykle po 2-4 tygodniach stosowania. Po ustąpieniu objawów wymagane jest dalsze leczenie przez co najmniej 6 miesięcy, w celu utrwalenia odpowiedzi na leczenie.

Zespół lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii

W pierwszym tygodniu zaleca się podawanie dawki początkowej, wynoszącej 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 reakcji pacjenta.

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

Zespół lęku społecznego

Zwykle stosowana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Stan pacjenta poprawia się zwykle po 2-4 tygodniach leczenia. Następnie, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na lek, dawkę można zmniejszyć do 5 mg lub zwiększyć do dawki maksymalnej, tj. 20 mg na dobę.

Zespół lęku społecznego jest chorobą o przebiegu przewlekłym i zalecane jest kontynuowanie leczenia przez 12 tygodni w celu utrwalenia odpowiedzi terapeutycznej. Długotrwałą terapię pacjentów odpowiadających na leczenie badano przez 6 miesięcy; można ją rozważyć indywidualnie w celu zapobiegania nawrotom choroby. Efekty prowadzonej terapii powinny być regularnie oceniane.

Zespół lęku społecznego jest ściśle zdefiniowanym rozpoznaniem klinicznym określonej choroby, którego nie należy mylić z nadmierną nieśmiałością. Farmakoterapia jest wskazana jedynie w przypadku, gdy zaburzenie to w istotny sposób utrudnia wykonywanie pracy zawodowej oraz kontakty społeczne.

Nie oceniano pozycji omawianego leczenia w odniesieniu do terapii poznawczej - behawioralnej. Farmakoterapia stanowi element kompleksowego postępowania terapeutycznego.

Zaburzenie lękowe uogólnione

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

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

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K)

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.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne są chorobą przewlekłą i dlatego pacjenci powinni być poddani leczeniu przez odpowiednio długi czas, tak by uzyskać pewność całkowitego ustąpienia objawów choroby.

Należy regularnie oceniać korzyści wynikające z leczenia i stosowane dawki (patrz punkt 5.1)

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

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

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

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować escyitalopramu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min; patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby łagodną lub umiarkowaną w pierwszych dwóch tygodniach leczenia zaleca się podawanie dawki początkowej, wynoszącej 5 mg na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę. Uwaga i szczególna

ostrożność jest zalecana przy stopniowym zwiększaniu dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Osoby wolno metabolizujące leki z udziałem izoenzymu CYP2C19

Pacjentom, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem izoenzymu CYP2C19 zaleca się dawkę początkową wynoszącą 5 mg na dobę, przez pierwsze dwa tygodnie leczenia. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Należy unikać nagłego odstawienia produktu. Przerwywając leczenie escytalopramem należy stopniowo zmniejszać dawki, przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni, w celu zmniejszenia ryzyka wywołania objawów odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). W razie wystąpienia szczególnie uciążliwych objawów po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie można kontynuować zmniejszanie dawki, jednak w bardziej stopniowy sposób.

Sposób podawania

Escytalopram podaje się w pojedynczej dawce dobowej, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

Stosowanie escytalopramu jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzonym wydłużeniem odstępu QT lub z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.

Stosowanie escytalopramu jednocześnie z produktami leczniczymi, które wydłużają 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 serotoniny (ang. SSRI - *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*).

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować escytalopramu w leczeniu dzieci i młodzieży dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, obserwowano częstsze w porównaniu z grupą placebo występowanie zachowań samobójczych (prób samobójczych i myśli samobójczych) oraz wrogości (szczególnie agresji, zachowań buntowniczych i przejawów gniewu). Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, mimo to podejmuje się decyzję o rozpoczęciu podawania leków z tej grupy, należy uważnie obserwować pacjenta w celu wykrycia wystąpienia skłonności samobójczych. Ponadto, brak jest danych, dotyczących bezpieczeństwa długookresowego stosowania u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania, rozwoju zdolności poznawczych i rozwoju behawioralnego.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z zespołem lęku napadowego, w początkowym okresie stosowania leków przeciwdepresyjnych może wystąpić nasilenie objawów lękowych. Ta paradoksalna reakcja ustępuje zwykle w ciągu dwóch tygodni ciągłego leczenia. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia stanów lękowych, zaleca się stosowanie małej dawki początkowej (patrz punkt. 4.2).

Napady drgawkowe

Należy przerwać podawanie escytalopramu pacjentom, u których po pierwszym podaniu wystąpią drgawki lub jeśli wystąpi zwiększenie częstości napadów drgawkowych (u pacjentów z rozpoznaną wcześniej padaczką). Należy unikać stosowania leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) u pacjentów z niekontrolowaną padaczką, zaś pacjenci z kontrolowaną farmakologicznie padaczką powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą.

Stany maniakalne

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny należy stosować ostrożnie 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 stosowanie leków z grupy SSRI może zmienić stężenie glukozy we krwi (hipoglikemia lub hiperglikemia). Może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko takie występuje do czasu pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić przed upływem pierwszych tygodni leczenia lub jeszcze dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w leczeniu których stosuje się escytalopram, również mogą być 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 dotyczących stosowania leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

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

Akatzja/niepokój psychoruchowy

Stwierdzono związek pomiędzy stosowaniem leków z grupy SSRI/SNRI a rozwojem akatzji, charakteryzującej się występowaniem nieprzyjemnego lub przykrego stanu niepokoju i konieczności poruszania się, którym często towarzyszy niezdolność siedzenia lub stania w bezruchu. Objawy takie mogą wystąpić zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. U pacjentów, u których występują takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Hiponatremia

Hiponatremia, wynikająca prawdopodobnie z nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH), jest rzadko obserwowana podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i na ogół ustępuje po przerwaniu leczenia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy ryzyka, tzn. osób w podeszłym wieku, pacjentów z marskością wątroby, lub podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami, które mogą powodować hiponatremię.

Krwotoki

Podczas stosowania leków z grupy SSRI obserwowano przypadki krwawień śródskórnych, takich jak wybroczyny i plamica. Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6, 4.8). Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, lekami wpływającymi na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpyschotyczne i pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, tyklopidyna i dipirydamol), oraz u pacjentów z rozpoznaną skazą krwotoczną.

Leczenie elektrowstrząsami

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

Zespół serotoninowy

Należy zachować ostrożność stosując escitalopram w skojarzeniu z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym, takimi jak sumatryptan i inne leki z grupy tryptanów, opioidów (np. buprenorfina (lub jej połączenie z naloksonem) petydyna, tramadol) oraz tryptofan (patrz punkty 4.5, 4.8 i 4.9). W rzadkich przypadkach obserwowano zespół serotoninowy, chorobę potencjalnie zagrażającą życiu, u pacjentów stosujących równocześnie leki z grupy SSRI z lekami o działaniu serotoninergicznym. Na wystąpienie tego zespołu może wskazywać jednoczesne wystąpienie objawów takich jak pobudzenie, drżenie mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni, hipertermia, zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczna, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i objawy dotyczące układu pokarmowego. W razie wystąpienia takiego zespołu objawów należy natychmiast przerwać leczenie selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny oraz lekiem o działaniu serotoninergicznym i rozpocząć leczenie objawowe. Odstawienie leków serotoninergicznych zwykle przynosi szybką poprawę.

Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków serotoninergicznych jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Ziele dziurawca

Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI ze środkami roślinnymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia

Często po przerwaniu leczenia występują objawy odstawienia, szczególnie gdy podawanie leku przzerwano nagle (patrz punkt 4.8). Badania kliniczne wykazały występowanie działań niepożądanych w wyniku przerwania leczenia u około 25% pacjentów stosujących escitalopram oraz u 15% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia zależy od szeregu czynników, w tym od czasu trwania leczenia oraz stosowanej dawki, jak również od szybkości zmniejszania dawki. Do najczęściej opisywanych objawów należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje oraz wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność oraz wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają niewielkie lub umiarkowane nasilenie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie.

Występują one zwykle w ciągu pierwszych kilku dni po odstawieniu produktu, jednak istnieją bardzo rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Na ogół objawy te ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, jednak u niektórych pacjentów mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub jeszcze dłużej). Dlatego zaleca się przerywanie leczenia escytalopramem poprzez stopniowe zmniejszanie dawki przez okres kilku tygodni lub miesięcy - w zależności od reakcji pacjenta (patrz punkt 4.2 „Objawy z odstawienia, obserwowane po przerwaniu leczenia”).

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 przerywania stosowania SSRI i (lub) SNRI.

Choroba niedokrwienna serca

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

Wydłużenie odstępu QT

Escytalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowej, w tym typu *torsades de pointes*, szczególnie u kobiet, u pacjentów z hipokaliemią lub z występującym wcześniej wydłużeniem odstępu QT, lub z innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów ze znaczącą bradykardią, u pacjentów, u których niedawno wystąpił ostry zawał mięśnia sercowego lub z niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko wystąpienia złośliwych arytmii, dlatego należy je wyrównać przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem.

W przypadku pacjentów z leczoną stabilną chorobą serca, należy rozważyć wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia.

W przypadku wystąpienia objawów arytmii serca podczas stosowania escytalopramu, leczenie należy przerwać i wykonać badanie EKG.

Jaskra z wąskim kątem przesączania

Leki z grupy SSRI, w tym escytalopram, mogą mieć wpływ na wielkość źrenicy, wywołując rozszerzenie źrenicy. To działanie rozszerzające źrenicę może zwęzić kąt przesączania, powodując zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskrę z wąskim kątem przesączania, szczególnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi. Dlatego też escytalopram należy stosować ostrożnie u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z następującymi lekami jest przeciwwskazane:

Nieodwracalne nioselektywne inhibitory MAO

Obserwowano przypadki ciężkich reakcji niepożądanych u pacjentów leczonych lekiem z grupy SSRI jednocześnie z nioselektywnym, nieodwracalnym inhibitorem monoaminoooksydazy (MAOI) oraz u pacjentów, którzy w niedługim czasie po zakończeniu leczenia selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny rozpoczęli leczenie takim inhibitorem MAO (patrz punkt 4.3). W niektórych przypadkach u pacjentów wystąpił zespół serotoninowy (patrz punkt 4.8).

Escytalopram jest przeciwwskazany w leczeniu skojarzonym z nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami MAO. Leczenie escytalopramem można rozpocząć 14 dni po przerwaniu leczenia nieodwracalnymi inhibitorami MAO. Musi upłynąć co najmniej 7 dni od przerwania podawania escytalopramu, zanim rozpocznie się stosowanie nioselektywnego, nieodwracalnego inhibitora MAO.

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie escytalopramu z inhibitorem MAO-A, takim jak moklobemid (patrz punkt 4.3). Jeśli jednak takie leczenie jest konieczne, należy je rozpocząć od najmniejszych zalecanych dawek, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

Odwracalny, nioselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym, nioselektywnym inhibitorem MAO i nie należy stosować go u pacjentów leczonych escytalopramem. Jeśli jednak takie leczenie jest konieczne, należy je rozpocząć od najmniejszych zalecanych dawek, a pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą kliniczną (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny, selektywny inhibitor MAO-B (selegilina)

Podczas stosowania jednocześnie z selegiliną (nieodwracalnym inhibitorem MAO-B) należy zachować ostrożność ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Stosowanie selegiliny w dawkach do 10 mg/dobę w skojarzeniu z mieszaniną racemiczną cytalopramu było bezpieczne.

Wydłużenie odstępu QT

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych z zastosowaniem escytalopramu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, które wydłużają odstę QT. Nie można wykluczyć addycyjnego działania escytalopramu i powyższych produktów leczniczych. Dlatego też, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie escytalopramu z produktami leczniczymi, które powodują wydłużenie odstępu QT, takimi jak leki przeciwartmicyjne klasy IA oraz klasy III, leki przeciwpyschotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna stosowana dożylnie, pentamidyna, leki stosowane w leczeniu malarii, w szczególności halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (np. astemizol, hydroksyzyna, mizolastyna).

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania z następującymi lekami

Leki o działaniu serotoninerpicznym

Jednoczesne stosowanie leków serotoninerpicznych (np. sumatryptanu i innych tryptanów) może prowadzić do zespołu serotoninowego.

Opioidy (buprenorfina (lub jej połączenie z naloksonem), petydyna, tramadol)

Produkt leczniczy Lenuxin należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego podawania opioidów (np. buprenorfiny (lub jej połączenia z naloksonem) petydiny, tramadolu), ponieważ zwiększa się ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Leki obniżające próg drgawkowy

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny mogą obniżać próg drgawkowy. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi, które mogą obniżać próg drgawkowy (np. leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inne SSRI); neuroleptyki (pochodne fenotiazyny, tioksantenu i butyrofenonu); meflochina, bupropion i tramadol).

Lit, tryptofan

Obserwowano przypadki nasilonego działania podczas stosowania SSRI jednocześnie z litem lub tryptofanem, dlatego należy zachować ostrożność podejmując decyzję o jednoczesnym stosowaniu SSRI z tymi lekami.

Ziele dziurawca

Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI z produktami roślinnymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Krwotoki

Stosowanie escytalopramu jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może wpływać na ich działanie. U pacjentów, otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe należy prowadzić dokładną kontrolę parametrów krzepnięcia w przypadku rozpoczęcia lub przerywania stosowania escytalopramu (patrz rozdział 4.4). Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Nie należy oczekiwać interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych escytalopramu z alkoholem. Jednak, podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu psychotropowym, nie zaleca się jednoczesnego spożywania alkoholu.

Produkty lecznicze powodujące hipokaliemię/hipomagnezemię

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi powodującymi hipokaliemię/hipomagnezemię ponieważ te stany zwiększają ryzyko wystąpienia złośliwych arytmii (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne escytalopramu

Metabolizm escytalopramu zachodzi głównie przy udziale izoenzymu CYP2C19. Izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6 mogą również brać udział w metabolizmie escytalopramu, jednak w mniejszym stopniu. Metabolizm głównego metabolitu S-DCT (demetylowanego escytalopramu) jest częściowo katalizowany przez izoenzym CYP2D6.

Jednoczesne podawanie escytalopramu z omeprazolem w dawce 30 mg raz na dobę (inhibitor izoenzymu CYP2C19) wywołuje umiarkowany (około 50%) wzrost stężenia escytalopramu w osoczu.

Równoczesne podawanie escytalopramu z cymetydyną w dawce 400 mg dwa razy na dobę (ogólny inhibitor enzymów o umiarkowanej sile działania) wywołuje umiarkowany (około 70%) wzrost stężenia escytalopramu w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania escytalopramu w skojarzeniu z cymetydyną. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Z tego względu należy zachować ostrożność, stosując produkt jednocześnie z inhibitorami izoenzymu CYP2C19 (jak np. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluwoksamina, lanzoprazol, tyklopidyna) lub z cymetydyną. Może zachodzić potrzeba zmniejszenia dawki escytalopramu w oparciu o monitorowanie działań niepożądanych podczas jednoczesnego stosowania tych leków (patrz punkt 4.4).

Wpływ escytalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

Escytalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Należy zachować ostrożność stosując escytalopram jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez ten enzym i mającymi wąski indeks terapeutyczny, jak np. flekainid, propafenon i metoprolol (w przypadku leczenia niewydolności serca) lub lekami, działającymi na OUN a metabolizowanymi z udziałem izoenzymu CYP2D6 (np. leki przeciwdepresyjne takie jak: dezypramina, klomipramina czy nortryptylina, bądź leki przeciwpsychotyczne, jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol). W takich przypadkach uzasadnione jest odpowiednie dostosowanie dawkowania.

Jednoczesne podawanie escytalopramu z dezypraminą lub metoprololem powoduje w obu przypadkach dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu tych substratów izoenzymu CYP2D6. Badania *in vitro* wykazały słabe działanie hamujące escytalopramu na izoenzym CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP2C19.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niewiele jest danych klinicznych dotyczących stosowania escytalopramu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Escytalopramu nie należy stosować w okresie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu ryzyka i oczekiwanych korzyści.

Należy poddać obserwacji noworodki, których matki kontynuowały stosowanie escytalopramu w późniejszym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. Należy unikać nagłego przerwania stosowania produktu w ciąży.

U noworodków, których matki stosowały leki z grupy SSRI/SNRI w zaawansowanej ciąży, obserwuje się następujące objawy: zaburzenia oddychania, sinica, bezdech, napady drgawkowe, wahania ciepłoty ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, hiperrefleksja, drżenie, drżączka, rozdrażnienie, letarg, ciągły płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą wynikać z działania serotonergicznego lub objawów z odstawienia. W większości przypadków zaburzenia występują bezpośrednio lub w niedługim czasie (<24 godziny) po porodzie.

Dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie leków z grupy SSRI w ciąży, zwłaszcza w późniejszym jej okresie, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (PPHN). Obserwowane ryzyko wynosi około 5 przypadków na 1000 ciąż, wobec 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż w populacji ogólnej.

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, 4.8).

Karmienie piersią

Prawdopodobnie escytalopram przenika do mleka kobiecego. Z tego powodu nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia escytalopramem.

Płodność

Dane z badań na zwierzętach wykazały, że cytalopram może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3).

Opisy przypadków dotyczące ludzi związane ze stosowaniem niektórych leków z grupy SSRI wykazały, że działanie na nasienie jest odwracalne. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wykazano, że escytalopram nie wpływa na sprawność intelektualną ani psychofizyczną, jednak wszelkie leki psychoaktywne mogą wpływać na zdolność osądu i sprawność. Należy ostrzec pacjentów o ryzyku niekorzystnego wpływu leku na zdolność prowadzenia samochodu i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane występujące podczas stosowania leków z grupy SSRI, obserwowane również dla escytalopramu w badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane wymienione poniżej pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Dane o częstości pochodzą z wyników uzyskanych w badaniach klinicznych; nie uwzględniono wartości uzyskanych w grupie placebo. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$, w tym pojedyncze przypadki) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Nieznana	Hiponatremia, jadłowstręt ¹
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk, niepokój, nietypowe sny, zmniejszenie popędu płciowego Kobiety: anorgazmia
	Niezbyt często	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady panicznego lęku, stany splątania
	Rzadko	Agresja, depersonalizacja, omamy
	Nieznana	Stany maniakalne, myśli samobójcze, zachowania samobójcze ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Bezsenność, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenia
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Nieznana	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, napady drgawkowe, niepokój psychoruchowy /akatyzyja ¹
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic, zaburzenie widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Bradykardia

	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, arytmia komorowa w tym typu <i>Torsade de Pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie zatok, ziewanie
	Niezbyt często	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka, zaparcia, wymioty, suchość w jamie ustnej
	Niezbyt często	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytu)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Zwiększone pocenie
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd
	Nieznana	Wybroczyny, obrzęk naczynioruchowy
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 z macicy, krwotok miesiączkowy
	Nieznana	Mlekokot Mężczyźni: priapizm Krwotok poporodowy ³
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, gorączka
	Niezbyt często	Obrzęki

¹ Zdarzenia te zgłaszano dla leków z grupy SSRI.

² Zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia escytalopramem lub w niedługim czasie po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

³ Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4, 4.6).

Wydłużenie odstępu QT

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT, arytmii komorowej, w tym typu *Torsade de Pointes*, szczególnie u kobiet, u pacjentów z hipokaliemią lub u pacjentów z występującym wcześniej wydłużeniem odstępu QT lub z innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).

Działania związane z grupą leków

Badania epidemiologiczne przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazują zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących leki z grup SSRI i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Mechanizm prowadzący do zwiększenia tego ryzyka nie jest znany.

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia

Przerwanie stosowania leków z grupy SSRI/SNRI (szczególnie nagle) często prowadzi do objawów odstawienia. Do najczęściej opisywanych objawów należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje oraz wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność oraz

wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają charakter łagodny lub umiarkowany oraz ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się dłużej. Dlatego, gdy nie jest już dłużej konieczne leczenie escytalopramem, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, aż do odstawienia produktu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dane kliniczne dotyczące przedawkowania escytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków. W większości przypadków obserwowano objawy łagodne lub brak objawów. Rzadko opisywano zgony wynikające z przedawkowania samego escytalopramu, większość przypadków dotyczyła przedawkowania kilku przyjętych jednocześnie leków, w tym escytalopramu. Sam escytalopram w dawkach pomiędzy 400 i 800 mg, nie wywoływał żadnych ciężkich objawów.

Objawy

Obraz kliniczny przedawkowania escytalopramu obejmuje: objawy związane z ośrodkowym układem nerwowym (od zawrotów głowy, drżenia i pobudzenia do rzadkich przypadków zespołu serotoninowego, napadów drgawkowych i śpiączki), objawy związane z układem pokarmowym (nudności/wymioty), układem sercowo-naczyniowym (niedociśnienie tętnicze, tachykardia, wydłużenie odstępu QT oraz arytmia) oraz objawy związane z równowagą wodno-elektrolitową (hipokaliemia, hiponatremia).

Leczenie

Brak swoistej odtrutki. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych, odpowiednie nasycenie tlenem oraz wspomagać w razie potrzeby czynność oddechową. Należy rozważyć wykonanie płukania żołądka lub podanie węgla aktywnego. Płukanie żołądka należy wykonać możliwie jak najszybciej po zażyciu leku. Zaleca się monitorowanie czynności serca i czynności życiowych oraz ogólne objawowe postępowanie podtrzymujące.

W przypadku przedawkowania, zaleca się wykonanie badania EKG u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i (lub) bradyarytmią, u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które powodują wydłużenie odstępu QT, oraz u pacjentów z zaburzonym metabolizmem, np. z zaburzeniami czynności wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Escytopram jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (5-HT) o wysokim powinowactwie do pierwotnego miejsca wiązania. Wiąże się także z allosterycznym miejscem na transporterze serotoniny z 1000 razy mniejszym powinowactwem.

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

Zahamowanie wychwytu zwrotnego 5-HT jest jedynym prawdopodobnym mechanizmem, wyjaśniającym farmakologiczne i kliniczne działanie escytopramu.

Działanie farmakodynamiczne

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu EKG u zdrowych osób, zmiana początkowej wartości odstępu QTc (korekcja metodą Fridericia) wyniosła 4,3 ms (90% CI: 2,2, 6,4) po zastosowaniu dawki 10 mg/dobę i 10,7 ms (90% CI: 8,6, 12,8) po zastosowaniu dawki większej niż używanej w leczeniu, wynoszącej 30 mg/dobę (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

Skuteczność kliniczna

Duże epizody depresyjne

Escytopram wykazał skuteczność w krótkotrwałym leczeniu dużych epizodów depresyjnych w trzech z czterech krótkookresowych (8-tygodniowych) badań z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo. W długookresowym badaniu dotyczącym profilaktyki nawrotów, 274 pacjentów, którzy odpowiedzieli na escytopram w dawce 10 mg lub 20 mg/dobę w ciągu początkowej, 8-tygodniowej fazy otwartej, zostało zrandomizowanych do kontynuacji leczenia escytopramem w tej samej dawce lub placebo, przez okres do 36 tygodni. W tym badaniu u pacjentów, u których kontynuowano podawanie escytopramu, czas nawrotu choroby w ciągu kolejnych 36 tygodni był znacząco dłuższy, w stosunku do czasu nawrotu u pacjentów, otrzymujących placebo.

Zespół lęku społecznego

Escytopram okazał się skuteczny zarówno w trzech krótkookresowych (12-tygodniowych) badaniach, jak u osób odpowiadających na leczenie w 6-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom fobii społecznej. W 24-tygodniowym badaniu, mającym na celu ustalenie dawkowania, wykazano skuteczność escytopramu w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg.

Zaburzenie lękowe uogólnione

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

Dane zbiorcze uzyskane z trzech badań o podobnym schemacie obejmujących 421 pacjentów leczonych escytopramem i 419 pacjentów otrzymujących placebo wykazały, że, odpowiednio, 47,5% i 28,9% pacjentów odpowiedziało na leczenie i u 37,1% i 20,8% uzyskało remisję. Trwały efekt obserwowano od 1 tygodnia.

Utrzymywanie się skuteczności escytopramu w dawce 20 mg na dobę wykazano w 24 do 76 tygodniowym, randomizowanym badaniu, oceniającym utrzymywanie się skuteczności u 373 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie podczas wstępnego 12 tygodniowego leczenia otwartego.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne

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

Zapobieganie nawrotom wykazano dla dawek escytalopramu 10 i 20 mg/dobę u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie escytalopramem w 16-tygodniowym badaniu otwartym i którzy przystąpili do 24-tygodniowego randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tabletki: Wchłanianie jest prawie całkowite i nie zależy od pokarmu. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia (średnia wartość T_{max}) wynosi 4 godziny po wielokrotnym podaniu dawki. Podobnie jak dla racemicznego cytalopramu, oczekiwana bezwzględna biodostępność escytalopramu wynosi około 80%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Escytalopram jest metabolizowany w wątrobie do metabolitu demetylowanego oraz didemetylowanego. Obydwa metabolity są farmakologicznie czynne. Jest również możliwe, że azot ulega utlenieniu, tworząc metabolit w postaci N-tlenku. Zarówno substancja macierzysta, jak i metabolity są częściowo wydalone w postaci glukuronidów. Po wielokrotnym podaniu dawki, średnie stężenia metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynoszą zazwyczaj odpowiednio 28-31% i <5% stężenia escytalopramu. Przemiana escytalopramu do metabolitu demetylowanego zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Możliwy jest również pewien udział izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2D6.

Wydalenie

Okres półtrwania wyznaczony w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) po wielokrotnym podaniu dawki wynosi około 30 godzin, a klirens osoczowy po podaniu doustnym (Cl_{oral}) wynosi około 0,6 l/min. Okres półtrwania głównych metabolitów jest znamienne dłuższy.

Zakłada się, że escytalopram i jego główne metabolity są eliminowane zarówno drogą wątrobową (metaboliczną), jak i nerkową, a zasadnicza część dawki wydalana jest w postaci metabolitów w moczu.

Liniowość

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

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

Escytalopram jest eliminowany wolniej u pacjentów w podeszłym wieku, w porównaniu z pacjentami młodszymi. 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 łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopnia A i B wg klasyfikacji Child-Pugh) okres półtrwania escytalopramu był około dwa razy dłuższy, przy stężeniu stacjonarnym o około 60% większym niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku podawania racemicznej mieszaniny cytalopramu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 10-53 ml/min) obserwowano dłuższy okres półtrwania oraz niewielkie zwiększenie wartości pola pod krzywą stężenie-czas. Nie badano stężenia metabolitów w osoczu, jednak może być ono 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 wartości pola pod krzywą stężenie-czas (patrz punkt. 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono pełnego zestawu konwencjonalnych badań nieklinicznych dla escytalopramu, ponieważ przeprowadzone na szczurach badania toksykologiczno-kinetyczne i toksykologiczne escytalopramu i cytalopramu wykazały podobny profil. Wszystkie informacje dotyczące cytalopramu można więc odnieść do escytalopramu.

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach, escytalopram i cytalopram powodowały szkodliwe działanie na serce, w tym zastoinową niewydolność serca, po kilkutygodniowym leczeniu z zastosowaniem dawek wywołujących ogólne działanie toksyczne. Szkodliwe działanie na serce ma prawdopodobnie większy związek z maksymalnymi stężeniami w osoczu niż z wartością pola pod krzywą stężenie-czas (AUC). Maksymalne stężenie w osoczu, które nie wywoływało działań niepożądanych było większe (8 razy) od osiąganego podczas stosowania klinicznego, a wartość AUC dla escytalopramu była zaledwie 3 do 4 razy większa niż podczas stosowania klinicznego. W przypadku cytalopramu wartości AUC dla S-enancjomeru były od 6 do 7 razy większe niż podczas stosowania klinicznego. Różnice te są prawdopodobnie związane z silnym wpływem na aminy biogenne, wtórnym do pierwotnego działania farmakologicznego. Większe wartości AUC współistniały z efektem hemodynamicznym (zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach wieńcowych oraz niedokrwienie), jednakże dokładny mechanizm działania kardiotoxycznego u szczurów nie jest jasny. Doświadczenie 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 długotrwałym 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 ulegało odwróceniu po zaprzestaniu podawania leku. Kumulację fosfolipidów (fosfolipidozę) u zwierząt obserwowano w związku z wieloma lekami o właściwościach amfifilnych kationów. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma jakieś znaczenie u człowieka.

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

Dane z badań na zwierzętach wykazały, że cytalopram powoduje zmniejszenie wskaźnika płodności i wskaźnika ciąży, zmniejszenie ilości implantacji oraz nieprawidłowy skład nasienia po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję u ludzi. Brak dostępnych danych z badań na zwierzętach związanych z tym zagadnieniem odnośnie stosowania escytalopramu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana (krzemionka koloidalna bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna)

Talk

Kroskarmeloza sodowa

Otoczka tabletki:

Opadry II. white 33G28523

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Laktoza jednowodna

Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w blistry z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium (przezroczyste, bezbarwne); opakowanie zawiera 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 lub 200 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapeszt

Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16310

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.12.2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.08.2015 r.

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

03.09.2021 r.